



## **Efeitos fisiológicos da hipóxia normobárica**

**Ricardo José da Palma Minhalma**

**Orientadores:** Professor Doutor Francisco José Bessone Ferreira Alves

Professora Doutora Cristina Paula Fidalgo de Negreiros Monteiro Bento

*Tese especialmente elaborada para obtenção do grau de Doutor no ramo de Motricidade Humana, na Especialidade de Fisiologia do Exercício*

Júri:

**Presidente:** Doutor António Fernando Boleto Rosado  
Vice-Presidente do Conselho Científico  
Faculdade de Motricidade Humana da Universidade de Lisboa

**Vogais:** Doutor José Henrique Fuentes Gomes Pereira  
Professor Catedrático  
Faculdade de Motricidade Humana da Universidade de Lisboa  
Doutor Francisco José Bessone Ferreira Alves  
Professor Catedrático  
Faculdade de Motricidade Humana da Universidade de Lisboa  
Doutor Victor Manuel Machado de Ribeiro dos Reis  
Professor Associado com Agregação  
Escola de Ciências da Vida e Ambiente da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro  
Doutor Luís Manuel Pinto Lopes Rama  
Professor Auxiliar  
Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra  
Doutor Paulo Alexandre Silva Armada da Silva  
Professor Auxiliar  
Faculdade de Motricidade Humana da Universidade de Lisboa  
Doutora Joana Filipa de Jesus Reis  
Investigadora do Centro Interdisciplinar de Estudo da Performance Humana  
Faculdade de Motricidade Humana da Universidade de Lisboa



## 1 AGRADECIMENTOS

---

Chegou a termo um capítulo de uma história que teve início há oito anos e que findou com o culminar de um processo exigente, reflexivo e compensador no qual existiram períodos de ausência, alguma obsessão e isolamento. Paradoxalmente, foi também um período em que estabelecemos e conhecemos a verdadeira sensação de companheirismo, compreensão e sobretudo de amizade.

Esta história como qualquer outra teve uma série de intervenientes que foram responsáveis pelo caminho percorrido, por ações tomadas, por aprendizagens consolidadas e pelo sucesso obtido, não só académico, mas também a nível pessoal e profissional. A esses chegou a hora de agradecer.

A primeira palavra de agradecimento é para o **Professor Doutor Francisco Bessone Alves**, primeiro pelo meu mais profundo respeito e admiração, depois pelo interesse imediato que manifestou desde o primeiro momento em que abordámos a temática a estudar e pelo acolhimento. Pela sua mestria em conduzir todo o processo. Foi sem dúvida aquele que assegurou a exequibilidade do projeto deixando o seu cunho pessoal de excelência, sempre com uma palavra amiga e encorajadora.

À minha coorientadora, **Professora Doutora Cristina Bento** pelo permanente apoio e disponibilidade demonstrada desde o primeiro momento e ao longo de todo o processo.

Um especial agradecimento ao **Dr. João Beckert**, com o qual partilhei horas de laboratório na preparação e resolução dos desafios que surgiram e na discussão de temas verdadeiramente apaixonantes. Pela amizade que desenvolvemos ao longo destes anos. Por também ter contribuído para meu crescimento ao longo de todo o processo e por, nos momentos-chave, ter tido uma palavra amiga e encorajadora. À família do Dr. João Beckert pelo acolhimento caloroso e carinho manifestado durante todos estes anos (**Manuela, Carolina, Leonor e Miguel**).

À **Professora Doutora Joana Reis** pela disponibilidade demonstrada desde o primeiro momento em auxiliar na recolha de dados e nas inúmeras horas disponibilizadas para debate dos temas relacionados com o doutoramento e pela amizade.

Aos **diretores do Tavira Natação Clube** pela compreensão, permissão dada para as minhas permanentes ausências e pela cedência do equipamento de altitude. Aos meus colegas de trabalho do Tavira Natação Clube, **Micaela, Ana, Tatiana e Fernando**, pelo imprescindível apoio que tiveram nos momentos de ausência para guiar a gestão do Clube e o processo de treino.

Ao **IPDJ** pela possibilidade de usufruir das instalações do Centro Desportivo Nacional do Jamor (Unidade de Medicina Desportiva e Controlo do Treino) para o desenvolvimento de alguns dos procedimentos experimentais. Agradecer à equipa que compõe a Unidade de Medicina Desportiva e Controlo do Treino, **Ricardo Silvestre, Nuno Laurentino, Rodrigo Martins e Vasco Dias**, pela disponibilidade e auxílio na realização dos morosos protocolos experimentais e sem os quais não teria sido possível realizar algumas das recolhas.

Ao **Professor Doutor Mário Espada** pela disponibilidade manifestada no apoio para a recolha de dados, à **Professora Doutora Verónica Vleck** pelo apoio dado na revisão de alguns trabalhos e pela gentileza, à **Professora Doutora Anabela Afonso** pela paciência e horas gastas no apoio e discussão dos temas relacionados com a estatística da tese e ao **Professor Carlos Afonso** pela pronta disponibilidade na cedência do analisador de gases, o que permitiu explorar e aperfeiçoar a mestria de trabalhar com este tipo de equipamento. À Dona **Amarilde** por estar sempre presente nos momentos difíceis e na sua incansável força para que pudesse superar as fases menos boas e pelo carinho e ao **Toni** por estar presente no momento que permitiu a continuidade dos trabalhos experimentais.

Ao **José Moeda e Sandro Didier** pela disponibilidade demonstrada na leitura e formatação da tese.

Aos treinadores **Mário Alpiarça e Paulo Pais** e aos atletas envolvidos na recolha experimental, sem os quais nunca poderíamos ter conseguido levar os projetos de doutoramento a bom porto.

Aos meus **pais** a quem devo a minha formação académica e por todo o apoio prestado ao longo deste processo.

Por último, mas aos personagens mais importantes desta história e aqueles que sentiram mais a minha ausência, a minha família. À minha esposa **Dina Calado**, o amor da minha vida e pela qual tenho um respeito e admiração enorme, em primeiro lugar por superar os meus períodos de ausência com compreensão e por nas alturas certas ter estado presente para incentivar-me a continuar e persistir para ter sucesso, com todo o amor e carinho. Aos meus filhotes, **José Pedro, João Pedro e Manuel**, que são sem dúvida aquilo que de mais precioso possuo.

## 2 RESUMO

---

Os estudos apresentados nesta dissertação pretendem descrever o efeito da exposição aguda à hipóxia normobárica (HN) na resposta fisiológica ao exercício. Numa primeira fase realizaram-se dois estudos metodológicos, um para determinar a diferença entre a utilização de uma ou de duas transições do repouso para o exercício no domínio pesado, na modelação da cinética do consumo de oxigénio ( $VO_{2cin}$ ) (estudo I) e outro para determinar a reprodutibilidade dos parâmetros da  $VO_{2cin}$  para um intervalo de 48 horas e verificar se uma pausa de 105 minutos permite uma recuperação total do exercício prévio realizado no domínio de intensidade pesado (estudo II). Na segunda fase foram realizados três estudos. No estudo III foram analisados os efeitos fisiológicos de uma exposição passiva intermitente à HN (*IHE*) no exercício subsequente, no domínio de intensidade pesado. No estudo IV, caracterizou-se a influência da altitude simulada na resposta fisiológica aguda no exercício de carga constante, no domínio de intensidade moderado. No estudo V, descrevemos os efeitos agudos da altitude simulada na variabilidade da frequência cardíaca (*HRV*) em exercício de carga constante no domínio de intensidade moderado.

Concluiu-se o seguinte: 1. Utilizar uma ou duas transições do repouso para o exercício no domínio pesado não levou a resultados diferentes na qualidade da modelação da  $VO_{2cin}$ ; 2. Uma pausa de 48 horas entre avaliações não assegura a reprodutibilidade dos parâmetros da  $VO_{2cin}$ ; 3. Quando as transições são executadas com pelo menos 105 min de intervalo, não é visível qualquer efeito do exercício prévio; 4. A exposição passiva à hipóxia intermitente, anula o efeito de recuperação total ao exercício prévio, mesmo que a pausa tenha uma duração de 105 minutos; 5. A exposição à HN durante o exercício de carga constante no domínio de intensidade moderado, altera a resposta metabólica, surgindo características de exercício pesado em relação à ventilação, frequência cardíaca, produção de dióxido carbono e concentração de lactato; 6. A *HIE* ao nível do mar é preditor do comportamento da  $S_aO_2$  no teste de carga constante em altitude simulada; 7. A diminuição da  $F_iO_2$  durante o exercício de carga constante causa a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, associada ao aumento da atividade simpática e inibição da atividade vagal.

A conclusão final é a de que os efeitos agudos da exposição à hipoxia constituem um *stress* adicional que modifica a resposta fisiológica, com implicações para o planeamento do treino, nomeadamente, com necessidade de ajustar os tempos de recuperação após exposição passiva e o doseamento das cargas de treino em hipóxia.

**Palavras-chave:** *cinética do consumo de oxigénio, exposição passiva à hipóxia, exercício em hipóxia, hipoxemia induzida pelo exercício, eficiência metabólica, variabilidade da frequência cardíaca.*

### 3 ABSTRACT

---

The five studies presented in this thesis aimed to describe the physiological responses to acute normobaric hypoxia (HN).

Previously, two methodological studies were performed, study one intended to evaluate if modeling oxygen uptake kinetics ( $\text{VO}_{2\text{cin}}$ ) with only a transition from rest to exercise in heavy intensity domain is a procedure as valid as with two transitions; study two aimed to verify if an interval of 48 hours between evaluations allowed  $\text{VO}_{2\text{cin}}$  parameters to be reproducible and to determine if a rest period of 105 minutes would allow a full recovery from a previous bout of heavy domain exercise. The third study aimed to determine the physiological effects of intermittent passive exposure to hypoxia (*IHE*) in subsequent normoxic exercise in heavy intensity domain. The fourth study intended to describe the effects of incremental simulated altitude (*ISA*) in the physiological responses of constant load exercise in moderate intensity domain and the fifth study aimed to analyze the heart rate variability (*HRV*) in the same experimental protocol of previous study.

We concluded that 1. modelling  $\text{VO}_{2\text{cin}}$  with one transition from rest to heavy intensity domain exercise does not differ from a procedure with two transitions; 2. A 48 hours interval between evaluation sessions showed low reproducibility; 3. A pause of 105 min between measurements is sufficient to prevent any prime effect. 4. One hour of *IHE* between bouts of exercise eliminates the full recovery effect observed after a pause of 105 minutes; 5. *ISA* during constant load exercise in moderate intensity domain imposes a change in the metabolic response to exercise with the same characteristics as heavy domain exercise; 6. Hypoxemia induced by exercise at sea level is a predictor of arterial oxygen saturation behavior during an *ISA* test; 7. *ISA* during moderate intensity exercise decreases *HRV* because of increased sympathetic nervous system activity and a withdrawal of vagal activity

Overall conclusion is that acute exposure to simulated altitude promotes an additional stress and amplifies physiological responses to exercise. Recovery time between exercises and intensity adjustment of exercise in simulated altitude must be carefully planned.

**Keywords:** *oxygen consumption kinetics, intermittent hypoxic exposure, hypoxic exercise, exercise induced hypoxemia, metabolic efficiency, heart rate variability*

## 4 ÍNDICE

1	Agradecimentos.....	iii
2	Resumo.....	v
3	Abstract.....	vi
4	Índice.....	vii
5	Índice de figuras.....	xi
6	Índice de tabelas.....	xiii
7	Lista de siglas/ abreviaturas .....	xiv
CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO GERAL .....		19
1.	Enquadramento geral do estudo .....	20
2.	Enunciado do problema.....	21
3.	Objetivo geral.....	23
4.	Objetivos específicos.....	23
5.	Organização do estudo .....	24
6.	Relevância e aplicabilidade prática .....	25
7.	Limites do estudo .....	25
CAPÍTULO 2: REVISÃO DA LITERATURA.....		27
1.	Introdução .....	28
1.1.	Definição de hipóxia e hipoxemia.....	28
1.2.	Altitude natural e altitude simulada.....	30
1.3.	Fases de adaptação fisiológica à altitude.....	31
2.	Respostas fisiológicas à altitude.....	31
2.1.	Equivalência fisiológica da altitude simulada hipobárica vs altitude simulada normobárica.....	31
2.2.	Efeitos da exposição à hipóxia aguda nas trocas e transporte dos gases.....	33
2.2.1.	Difusão e ventilação/ perfusão .....	34
2.2.2.	Transporte dos gases na cascata de oxigénio .....	35
2.3.	Efeito da hipóxia aguda no sistema neuroendócrino.....	38
2.4.	Variabilidade da frequência cardíaca .....	41
2.4.1.	Implicações práticas na exposição aguda à hipóxia .....	44
2.5.	Efeito da exposição hipoxica aguda a nível celular.....	45
2.6.	Metabolismo na exposição hipoxica aguda.....	47
2.7.	Consumo máximo de oxigénio e ambientes hipoxicos .....	49
2.8.	Hipoxemia induzida pelo exercício.....	53
2.9.	Cinética do consumo de oxigénio no exercício e na hipóxia .....	55
2.9.1.	Cinética do consumo de oxigénio pulmonar .....	55
2.9.2.	Cinética do consumo de oxigénio muscular.....	56

2.9.3.	Oxigenação do tecido muscular e o exercício. A relação entre a $VO_{2cin}$ e a $VO_{2cinm}$ .....	58
2.10.	Desempenho em ambientes indutores de hipóxia .....	60
2.11.	Conclusão .....	61
3.	Adaptações fisiológicas à exposição crónica à hipóxia.....	63
3.1.	Adaptações fisiológicas: altitude simulada hipobárica vs altitude simulada normobárica.....	63
3.2.	Adaptações Ventilatórias.....	63
3.3.	Adaptações cardiovasculares.....	64
3.4.	Adaptações metabólicas e endócrinas .....	67
3.5.	Efeito da exposição crónica à altitude no consumo máximo de oxigénio e no desempenho desportivo .....	68
3.5.1.	Capacidade aeróbia e consumo máximo de oxigénio.....	68
3.5.2.	Adaptações na cinética do consumo de oxigénio: componente pulmonar e muscular.....	70
3.5.3.	Conclusão .....	70
4.	Métodos de treino.....	70
CAPÍTULO 3: METODOLOGIA .....		75
1.	Procedimentos experimentais.....	76
1.1.	Estudo I e II.....	76
1.2.	Estudo III.....	78
1.3.	Estudo IV.....	80
1.4.	Estudo V .....	80
2.	Materiais e métodos .....	81
2.1.	Caracterização da amostra.....	81
2.2.	Dados biométricos.....	81
2.3.	Teste progressivo máximo (estudo I, II, III, IV e V).....	81
2.4.	Frequência cardíaca (estudo III, IV).....	84
2.5.	Teste retangular (estudo I, II e III) .....	84
2.5.1.	Procedimento para cálculo da cinética do consumo de oxigénio (estudos I, II e III) .....	85
2.5.2.	Procedimento para cálculo da cinética ventilatória (estudo III) .....	86
2.6.	Teste de carga constante no domínio de intensidade moderada em hipóxia incremental (estudo IV, V).....	87
2.7.	Exposição hipóxica (estudo III, IV, V) .....	89
2.8.	Lactato sanguíneo (estudo IV) .....	91
2.9.	Oximetria de pulso (estudo III, IV) .....	92
2.10.	Oximetria tecidual local (estudo IV).....	92
2.11.	Variabilidade da frequência cardíaca (estudo V) .....	94
3.	Medidas de segurança .....	98
4.	Métodos estatísticos .....	98



4.1. Estudo I .....	98
4.2. Estudo II .....	99
4.3. Estudo III .....	100
4.4. Estudo IV .....	101
4.5. Estudo V .....	102
CAPÍTULO 4: ESTUDO I .....	103
1. Introdução .....	104
2. Resultados .....	105
3. Discussão .....	107
4. Conclusões .....	108
CAPÍTULO 5: ESTUDO II .....	109
1. Introdução .....	110
2. Resultados .....	112
3. Discussão .....	115
4. Conclusões .....	116
CAPÍTULO 6: ESTUDO III .....	117
1. Introdução .....	118
2. Resultados .....	120
2.1. Exposição passiva à hipóxica intermitente .....	120
2.2. Efeito da exposição a IHT sobre a transição do repouso para o exercício no domínio pesado em normóxia .....	123
3. Discussão .....	126
3.1. Comportamento do sistema cardiorespiratório durante a exposição passiva à hipóxia intermitente .....	126
3.2. Influência da exposição passiva à hipóxia intermitente sobre a transição do repouso para o exercício no domínio de intensidade pesado em normóxia .....	127
4. Conclusões .....	129
CAPÍTULO 7: ESTUDO IV .....	130
1. Introdução .....	131
2. Resultados .....	133
2.1. Comportamento da saturação de oxigénio durante o teste progressivo máximo .....	135
2.2. Comportamento das diferentes variáveis no teste de carga constante em regime de intensidade moderado .....	139
3. Discussão de resultados .....	149
3.1. Testes progressivos máximos vs testes de carga constante .....	149
3.2. Implicações da altitude simulada no exercício de carga constante no domínio de intensidade moderado .....	151
3.2.1. Comportamento da saturação arterial de oxigénio .....	151
3.2.2. Resposta cardiorrespiratória e metabólica a diferentes altitudes simuladas .....	151
3.2.3. Relação entre o comportamento da saturação arterial de oxigénio em diferentes altitudes simuladas e a hipoxemia induzida pelo exercício em normóxia .....	157

3.2.4. Fatores limitantes do exercício em altitude simulada.....	159
4. Conclusões .....	160
CAPÍTULO 8: ESTUDO V .....	162
1. Introdução .....	163
2. Resultados .....	166
2.1. Domínio temporal .....	166
2.1.1. Estatística linear .....	166
2.1.2. Estatística não linear.....	169
2.2. Domínio frequência.....	173
3. Discussão de resultados.....	176
3.1. Análise do efeito da altitude simulada no balanço simpático-vagal pelos métodos lineares .....	177
3.2. Análise do efeito da altitude simulada no balanço simpático-vagal pelos métodos não lineares .....	178
4. Conclusões .....	181
CAPÍTULO 9: CONCLUSÃO GERAL .....	182
1. Implicações práticas para o procedimento metodológico das cinéticas de consumo de oxigénio.....	183
2. Padrões de resposta aos diferentes métodos de exposição à altitude e implicações fisiológicas para o treino .....	183
3. Aspectos metodológicos do protocolo experimental .....	185
4. Adequação dos diferentes métodos e instrumentos para o estudo dos efeitos fisiológicos da hipóxia normobárica.....	185
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	187

## 5 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Decréscimo percentual do $VO_{2\text{máx}}$ por exposição hipobárica e normobárica à altitude simulada .....	52
Figura 2- Respostas fisiológicas a uma exposição à altitude natural ou simulada .....	62
Figura 3- Diferentes métodos de treino em altitude. ....	71
Figura 4- Protocolo experimental do estudo I.....	77
Figura 5- Protocolo experimental do estudo II.....	79
Figura 6- Protocolo experimental dos estudos IV e V .....	88
Figura 7- Sistema de admissão hipóxico para a hipóxia intermitente .....	90
Figura 8- Sistema de administração de hipóxia em exercício .....	91
Figura 9- Assentamento dos valores modelados sobre os valores reais quando utilizada apenas uma transição para a modelação da $VO_{2\text{cin}}$ . Exemplo de um sujeito.....	105
Figura 10- Assentamento dos valores modelados sobre os valores reais quando utilizadas duas transições para a modelação da $VO_{2\text{cin}}$ . Exemplo de um sujeito. ....	106
Figura 11- Análise de concordância de Bland e Altman, entre os parâmetros que caracterizam a $VO_{2\text{cin}}$ nas diferentes pausas de repouso.....	114
Figura 12- Resposta da $S_aO_2$ e da FC de um dos sujeitos da amostra (5 hipóxia:5 normóxia, minutos), em ambos tratamentos.....	121
Figura 13- Valores médios da amplitude da fase primária da $VO_{2\text{cin}}$ . ....	123
Figura 14- Valores médios da amplitude da componente lenta da $VO_{2\text{cin}}$ , relativos ao fator tratamento (a) e ao fator tempo(b).....	124
Figura 15- Valores médios da constante em tempo da componente lenta para ambos os fatores (tratamento*tempo).....	124
Figura 16- Valores médios da amplitude da ventilação relativos ao fator tratamento. ....	125
Figura 17- Valores médios da produção de dióxido carbono durante o último minuto relativos ao fator tempo (pré vs pós).. ....	126
Figura 18- Curva de dessaturação apresentada pelo $G \geq 88\%$ e pelo GHIE durante o teste de carga constante no domínio de intensidade moderado em hipóxia incremental .....	137
Figura 19- Eficiência e percepção subjetiva do esforço (RPE) nas diferentes $FiO_2$ . ....	139
Figura 20- Valores médios da saturação arterial de oxigénio nas diferentes transições hipóxicas. ....	140
Figura 21- Diferença entre os valores médios da hemoglobina saturada e a hemoglobina não saturada (HbDIFF). ....	140
Figura 22- Descrição dos valores médios da hemoglobina saturada ( $HbO_2$ ), da hemoglobina não saturada (HHb) nas diferentes $FiO_2$ . ....	141
Figura 23- Descrição dos valores médios da hemoglobina total (Hbtot), da taxa de oxigenação (TOI) nas diferentes $FiO_2$ . ....	142
Figura 24- Descrição dos valores médios da concentração de lactato ( $[La^-]$ ) nas diferentes $FiO_2$ . ....	143
Figura 25- Valores médios das variáveis metabólicas durante o teste de carga constante em hipóxia incremental.....	144
Figura 26- Correlação entre $FiO_2$ e a $P_{et}O_2$ durante o protocolo de hipóxia progressivo .....	145
Figura 27- Descrição dos valores médios do quociente respiratório (RER) nas diferentes $FiO_2$ no exercício de carga constante, no domínio de intensidade moderado.....	146
Figura 28- Descrição dos valores médios da ventilação (VE) nas diferentes $FiO_2$ , no exercício de carga constante, no domínio de intensidade moderado.....	147
Figura 29- Descrição dos valores médios da frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (BF) nas diferentes $FiO_2$ no exercício de carga constante, no domínio de intensidade moderado. ....	148
Figura 30- Valor médio da variação entre o tempo que transcorre entre dois batimentos cardíacos nas diferentes $FiO_2$ . ....	166
Figura 31- Descrição dos valores médios da frequência cardíaca média nas diferentes $FiO_2$ ..	167

Figura 32- Valores médios do desvio padrão dos intervalos R-R normalizado para o tamanho dos R-R nas diferentes $F_iO_2$ .....	167
Figura 33- Descrição dos valores médios do TINN nas diferentes $F_iO_2$ .....	168
Figura 34- Descrição dos valores médios do logaritmo natural do rMSSD nas diferentes $F_iO_2$ .....	168
Figura 35- Descrição dos valores médios do valor do Ln rMSSD para os intervalos R-R nas diferentes $F_iO_2$ .....	169
Figura 36- Descrição dos valores médios da entropia aproximada (ApEN) e da entropia da amostra (SampeEN) para as diferentes $F_iO_2$ .....	170
Figura 37- Poincaré Plot de um dos sujeitos que compõe a amostra, durante o exercício no domínio moderado de carga constante realizado em normóxia.....	171
Figura 38- Descrição dos valores médios do eixo de curta duração (SD1) e de longa duração (SD2) e do rácio entre SD1/ SD2 nas diferentes $F_iO_2$ .....	172
Figura 39- Descrição dos valores médios do índice de stress (IS) e rácio IS/SD1 nas diferentes $F_iO_2$ .....	173
Figura 40- Descrição dos valores médios da potência do espectro de muito baixa frequência nas diferentes $F_iO_2$ .....	174
Figura 41- Valor médio do espectro de baixa frequência nas diferentes $F_iO_2$ .....	174
Figura 42- Descrição dos valores médios da potência do espectro de alta frequência nas diferentes $F_iO_2$ .....	175
Figura 43- Descrição dos valores médios da potência total do espectro e do rácio LF/HF nas diferentes $F_iO_2$ .....	176

## 6 ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Desenhos experimentais de estudos com altitude simulada em hipóxia normobárica.	73
Tabela 2- Método para comparação do efeito de diferentes intervalos de repouso na repetibilidade dos parâmetros da $VO_{2cin}$ .	76
Tabela 3- Caracterização da amostra. Os valores expressos são médias (DP).	81
Tabela 4- Métodos no domínio do tempo para análise da variabilidade da frequência cardíaca	95
Tabela 5- Métodos no domínio da frequência para análise da variabilidade da frequência cardíaca	97
Tabela 4- Caracterização da correlação e do erro entre as séries temporais observadas e as estimadas	107
Tabela 7- Fiabilidade absoluta e relativa dos componentes da $VO_{2cin}$ com diferentes pausas entre transições.	113
Tabela 8- Valores médios da FC e da $S_aO_2$ na exposição passiva à hipóxia.	121
Tabela 9- Valores médios das variáveis cardiovasculares, de performance, ventilatórias e metabólicas durante o tratamento hipóxico e placebo.	122
Tabela 10- Caracterização do grau de hipoxemia durante o teste progressivo máximo e no teste de carga constante no domínio de intensidade moderada em hipóxia incremental.	134
Tabela 11- Valores de correlação com a saturação arterial obtida em cada patamar do teste de carga constante em hipóxia incremental	136
Tabela 12- Caracterização da resposta cardiovascular, desempenho, ventilatórias e metabólicas durante o teste de carga constante em hipóxia incremental.	138
Tabela 13- Correlações das variáveis hematológicas durante o teste de carga constante em hipóxia incremental.	142
Tabela 14- Matriz de correlações de variáveis metabólicas e respiratórias	148
Tabela 15- Valores médios dos parâmetros que caracterizam a variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, do tempo e não linear, durante o teste de carga constante em hipóxia incremental.	165

7 LISTA DE SIGLAS/ ABREVIATURAS

ABREVIATURA	TERMO
2,3 DPG	: 2, 3-Difosfoglicerato
$a-\bar{V}O_{2\text{diff}}$	: Diferença arteriovenosa de hemoglobina saturada
$Amp_{cl}$	: Amplitude da componente lenta
$Amp_p$	: Amplitude da cinética do consumo de oxigénio da fase primária
ApEN	: Entropia aproximada
AR	: Modelo autorregressivo
ATP	: Trifosfato de adenosina
BF	: Frequência respiratória ( <i>Breathing frequency</i> )
$CaO_2$	: Concentração arterial de oxigénio
$CO_2$	: Dióxido de carbono
COX	: Citocromo <i>c</i> oxidase
CWR	: Teste de carga constante
CV	: Coeficiente de Variação
DP	: Desvio padrão
<i>EPO</i>	: Eritropoietina
<i>FC</i>	: Frequência cardíaca
$FC_{\text{máx}}$	: Frequência cardíaca máxima
$FC_{\text{média}}$	: Média da frequência cardíaca
$F_iO_2$	: Fração inspiratória de oxigénio
$H^+$	: Ião de hidrogénio
Hb	: Concentração de hemoglobina no sangue
$Hb_{\text{nirs}}$	: Concentração de hemoglobina e mioglobina no sangue a partir do sinal do <i>NIRS</i>
HbDIFF	: Diferença de hemoglobina
$Hb_{\text{tot}}$	: Hemoglobina total
$HCO_3^-$	: Bicarbonato de sódio
HF	: Alta frequência ( <i>High frequency</i> )
HF_POT_ABS	: Valor absoluto da potência do espectro de alta frequência
HHb	: Hemoglobina não saturada com oxigénio
<i>HIE</i>	: Hipoxemia induzida exercício
<i>HRST</i>	: Treino de sprints repetidos em hipóxia ( <i>Hypoxic repeated sprint training</i> )
<i>HRV</i>	: Variabilidade da frequência cardíaca ( <i>Heart rate variability</i> )

ICC	: Coeficiente de correlação intraclasse ( <i>Intraclass coefficient correlation</i> )
IHE	: Exposição passiva intermitente à hipóxia ( <i>Intermittent hypoxic exposure</i> )
IHIT	: Treino intervalado de alta intensidade em hipóxia intermitente ( <i>Intermittent hypoxic interval training</i> )
IHT	: Treino intermitente em hipóxia ( <i>Intermittent hypoxic training</i> )
IS	: Índices de stress
IS	: Índice de <i>stress</i>
IS/PS	: Razão parassimpático
l[La <sup>-</sup> ]	: Concentração de lactato capilar
LF	: Baixa frequência ( <i>Low frequency</i> )
LF_POT_ABS	: Valor absoluto da potência do espectro de baixa frequência
LHTH	: Permanecer e treinar em altitude ( <i>Living high-training high</i> )
LHTHL	: Permanecer em altitude e treinar ao nível do mar e em altitude ( <i>Living high-training low high</i> )
LHTL	: Permanecer em altitude e treinar ao nível do mar ( <i>Living high-training low</i> )
LLTH	: Permanecer ao nível do mar e treinar em altitude ( <i>Living low-training high</i> )
Ln rMSSD	Logaritmo natural da raiz quadrada das diferenças entre a média dos intervalos da variação entre o tempo que decorre o intervalo R-R
Ln rMSSD/R-R	Normalização do logaritmo natural da raiz quadrada das diferenças entre a média dos intervalos da variação entre o tempo que decorre o intervalo R-R, para os R-R
L <sub>V1</sub>	: Primeiro limiar ventilatório
L <sub>V2</sub>	: Segundo limiar ventilatório
Mb	: Mioglobina
NIRS	: Espectrometria no infravermelho próximo ( <i>Near infrared spectroscopy technique</i> )
NN50	: Número sucessivo de intervalos R-R que distam mais do que 50 ms <sup>2</sup> entre si
NO	: Óxido nítrico
O <sub>2</sub>	: Oxigénio
O <sub>2ext</sub>	: Extração de oxigénio
O <sub>2</sub> Hb	: Hemoglobina saturada com oxigénio

$P_aO_2$	: Pressão arterial de oxigénio
$PCO_2$	: Pressão parcial do dióxido de carbono
PCr	: Fosfocreatina
$P_{et}CO_2$	: Pressão parcial de $CO_2$ no final da expiração
$P_{et}O_2$	: Pressão parcial de $O_2$ no final da expiração
pH	: Acidez
$P_{i}O_2$	: Pressão inspiratória de oxigénio
pNN50	: Valor percentual do número sucessivo de intervalos <i>R-R</i> que distam mais do que 50 ms <sup>2</sup> entre si
$PO_2$	: Pressão parcial de oxigénio no sangue
POT_TOT	: Variância do intervalo NN em potência
$\dot{Q}_m$	: Débito cardíaco
RER	: Quociente das trocas respiratórias ( <i>Respiratory exchange Ratio</i> )
RMSE	: Raíz do erro quadrático médio ( <i>Root mean square error</i> )
rMSSD	: Raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos <i>R-R</i> normais adjacentes ao quadrado
ROS	: Espécies reativas de oxigénio ( <i>Reactive oxygen species</i> )
RPE	: Perceção subjetiva do esforço
<i>R-R</i>	: Tempo que transcorre entre dois batimentos cardíacos
<i>R-R</i> <sub>média</sub>	: Média da duração dos intervalos de tempo que transcorre entre dois batimentos cardíacos
RVH	: Resposta ventilatória à hipóxia
SampEN	: Entropia da amostra
$S_aO_2$	: Saturação arterial de oxigénio
$S_aO_{2b}$	: Saturação arterial de oxigénio em repouso em normóxia
$S_aO_{2min\_nor}$	: Saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste de hipóxia progressivo no patamar normóxico
$S_aO_{2min}$	: Saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste progressivo máximo
$S_aO_{2min\_17,3}$	: Saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste de hipóxia progressivo no patamar 1500 metros
$S_aO_{2min\_15,3}$	: Saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste de hipóxia progressivo no patamar 2500 metros
$S_aO_{2min\_13,5}$	: Saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste de hipóxia progressivo no patamar 3500 metros
SD1	: Eixo de curta duração do Poincaré Plot
SD1/SD2	: Razão entre eixos de curta e longa duração do Poincaré Plot



SD1n	: Eixo de curta duração do Poincaré Plot normalizado
SD2	: Eixo de longa duração do Poincaré Plot
SD2n	: Eixo de longa duração do Poincaré Plot normalizado
SDNN	: O desvio padrão dos intervalos entre batimentos
SDNNn	: Normalização do desvio padrão da média dos intervalos entre batimentos
SEM	: Erro padrão da medição ( <i>standard error of measurement</i> )
SIND	: Série temporal obtida a partir de uma transição do repouso para o exercício no domínio pesado
SMED	: Série temporal obtida a partir de duas transições do repouso para o exercício no domínio pesado
SNA	: Sistema nervoso autónomo
SNP	: Sistema nervoso parassimpático
SNS	: Sistema nervoso simpático
TD	: Atraso temporal ( <i>Time delay</i> )
TD <sub>p</sub>	: Atraso temporal da fase primária da cinética do consumo de oxigénio
TINN	: Linha base dos histogramas dos R-R
TPM	: Teste progressivo máximo
TOI	: Taxa de oxigenação tecidual ( <i>Tecidual oxygen index</i> )
$\dot{V}O_{2\text{máx}}$	: Consumo máximo de oxigénio
$v\dot{V}O_{2\text{máx}}$	: Velocidade correspondente ao consumo máximo de oxigénio
$\dot{V}_A$	: Ventilação alveolar
$\dot{V}_A/\dot{Q}$	: Ventilação perfusão
$\dot{V}CO_2$	: Volume de dióxido carbono
$\dot{V}CO_{2\text{lst1}}$	: Valores de CO <sub>2</sub> no último minuto de exercício
$\dot{V}E$	: Ventilação-minuto
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	: Equivalente ventilatório de dióxido carbono
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$	: Equivalente ventilatório de oxigénio
$\dot{V}E_{\text{amp}}$	: Amplitude da cinética ventilatória
$\dot{V}O_2$	: Consumo de oxigénio
$\dot{V}O_{2\text{cinm}}$	: $\dot{V}O_{2\text{cin}}$ no tecido muscular
$\dot{V}O_{2\text{m}}$	: Consumo de oxigénio no músculo
$V_a$	: Volume de gás no sangue arterial
$V_{\text{art}}$	: Volume de sangue arterial
$V_{\text{cap}}$	: Volume de sangue capilar

VLF	:	Frequência muito baixa ( <i>Very Low Frequency</i> )
VLF_POT_ABS	:	Valor absoluto da potência do espectro de muito baixa frequência
VO <sub>2cin</sub>	:	Cinética do consumo de oxigênio
VS	:	Volume sistólico
$\tau$	:	Constante em tempo ( <i>Time constat</i> )
$\tau_{cl}$	:	Constante em tempo da componente lenta
$\tau_p$	:	Constante em tempo da fase primária da cinética do consumo de O <sub>2</sub>

## **CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO GERAL**

---

## 1. Enquadramento geral do estudo

No mundo do treino de alto rendimento, uma pequena variação dos resultados entre eventos é determinante, pois uma alteração mínima no resultado decide o vencedor. Treinadores e investigadores focam-se em conseguir essas ínfimas alterações no desempenho, uma vez que uma variação mínima entre 0,3 e 1,0% no desempenho do atleta decide a conquista do tão desejado primeiro lugar no pódio (Bonetti e Hopkins, 2010; Spencer *et al.*, 2014; Pyne *et al.*, 2004).

A inclusão de novos meios de treino e tecnologias que permitam potenciar os resultados obtidos a partir do processo de treino devem, por isso, ser considerados. Neste sentido, um dos meios utilizados é treinar ou viver em altitude natural ou simulada. Bonetti e Hopkins (2009) sugerem que a integração da permanência em altitude natural no processo de treino aumenta a probabilidade de sucesso em competição porque promove uma alteração mínima real no desempenho de 1,6%.

A redução da pressão inspiratória de oxigénio ( $P_iO_2$ ) na altitude natural (hipóxia hipobárica) ou a redução da fração inspiratória ( $F_iO_2$ ) na altitude simulada em normobária, correspondem a condições de menor disponibilização de oxigénio ( $O_2$ ) aos tecidos. Ambas as formas de exposição induzem um *stress* que condiciona a resposta fisiológica, em repouso e no exercício. A severidade do estímulo está muito dependente do tempo e forma de exposição e é passível de induzir adaptações que provêm do processo de reajuste fisiológico.

A forma mais clássica de exposição à hipoxia é o treino em altitude natural, mais conhecida por “*living high- training high*” ou permanecer e treinar em altitude (*LHTH*). Este método permanece como um processo considerado proveitoso por muitos treinadores e atletas, apesar da parcimónia de evidência experimental. No entanto, tem alguns constrangimentos que devem ser consideradas, nomeadamente, o facto de ser dispendioso, pois implica a deslocação para localizações geográficas que o permitam realizar e também porque pode comprometer a intensidade e o volume de treino a realizar. Para atenuar estas limitações foi desenvolvido o método “*living high training low*” (*LH-TL*), viver em altitude e treinar em baixa altitude, com resultados muito positivos para o treino, contudo, este método implica o aumento das deslocações entre os locais de treino e a montanha.

O treino em altitude simulada é a forma usada para reproduzir, ao nível do mar, os efeitos agudos e adaptações decorrentes da exposição à altitude natural. Este tipo de treino está

assente num conceito usado na antiga União Soviética durante a II guerra mundial, que tinha como objetivo adaptar e melhorar a capacidade dos pilotos de caças para resistirem às altas altitudes (Serebrovskaya, 2002).

A disponibilização de equipamentos para a simulação de altitude permite uma redução dos custos na preparação de atletas de alto rendimento e uma menor interferência nas suas rotinas diárias. A integração deste recurso ergogénico no processo de treino, especialmente nas modalidades de fundo, tem vindo a ser bastante utilizado, variando a forma de exposição em conformidade com o objetivo final pretendido na preparação dos atletas. As formas mais utilizadas são a exposição passiva intermitente à hipóxia (*IHE*) e o treino intermitente em hipóxia (*IHT*).

Incluir uma exposição à altitude simulada no processo de treino dos atletas implica um conhecimento preciso sobre o impacto que esta forma adicional de *stress* fisiológico terá no funcionamento normal do organismo e uma análise detalhada das adaptações que daí advêm. O planeamento e prescrição de formas e tempos de exposição à altitude simulada, adequados a cada indivíduo, estão dependentes deste tipo de análise.

O presente trabalho pretende contribuir para um conhecimento mais alargado dos efeitos da exposição à hipóxia aguda normobárica no desempenho desportivo e como esta poderá ser integrada no processo de treino.

## **2. Enunciado do problema**

A realização dos Jogos Olímpicos de 1968, na cidade do México, a uma altitude de 2250 metros, constituiu um marco para a investigação sobre as adaptações e efeitos agudos decorrentes da exposição à hipoxia, levando à formulação de propostas que visavam a melhoria da preparação dos atletas para competirem em condições atmosféricas extremas (Wilber, 2004).

Desde então, o estudo das implicações fisiológicas dos diferentes métodos e formas de exposição à altitude simulada tem vindo a aumentar, permitindo uma prescrição mais efetiva e consciencializada deste tipo de recurso ergogénico, de modo a potenciar adaptações e minorar os impactos negativos do seu uso.

O desempenho desportivo nas disciplinas de predominância aeróbia está diretamente relacionado com a capacidade do organismo para captar o  $O_2$  da atmosfera e transportá-lo para as células musculares, onde será usado para gerar energia. A diminuição na capacidade de captar  $O_2$  do ar ambiente afeta as trocas gasosas na membrana alvéolo-capilar e compromete a pressão parcial de  $O_2$  nos tecidos ( $P_tO_2$ ), especialmente em exercício.

Em especial, interessa entender como a alteração das condições ambientais afeta a velocidade de resposta da via metabólica oxidativa expressa na fase primária da curva de crescimento do consumo de oxigénio no início de um exercício de carga constante. Esta cinética inicial do consumo de oxigénio ( $VO_{2cin}$ ) constitui um dos principais meios de averiguação sobre as adaptações aeróbias de um atleta e depende de mecanismos celulares, a chamada “inércia mitocondrial” e do funcionamento sistémico dos reguladores da cascata do transporte de  $O_2$  do meio exterior até aos miócitos ativados (Burnley e Jones, 2007).

A literatura existente não faz referência aos efeitos agudos da exposição passiva intermitente à hipóxia na  $VO_{2cin}$  em exercício subsequente, apesar de esta ser uma situação que se coloca cada vez mais frequentemente a atletas de alto rendimento que, entre sessões de treino no mesmo dia, ou previamente a uma sessão de treino, são submetidos a períodos de exposição passiva a altitude simulada.

Os testes de carga constante, pela informação que permitem extrair acerca não só da eficiência metabólica (Lucia *et al.*, 2002), como das características da resposta inicial ao exercício, parecem constituir uma solução apropriada para caracterizar as consequências da disfunção sistémica do organismo, na tolerância ao exercício, em diferentes formas e em condições ambientais extremas (Myers *et al.*, 2009). Por outro lado, quando o défice de oxigénio é compensado pelos mecanismos de regulação da ventilação e perfusão tecidular, a diminuição da  $P_tO_2$  irá interferir no funcionamento da cadeia de transporte de eletrões, podendo promover um ajuste na disponibilização de energia aos músculos em atividade e uma modificação no metabolismo preponderante no fornecimento dessa energia (Wilmore e Costill, 2004).

Ao analisarmos o estado da arte, verificamos que a maioria dos estudos que avaliaram a resposta metabólica durante o exercício em altitude simulada foi realizada com recurso a testes progressivos máximos (Mollard, *et al.*, 2007b; Terrados *et al.*, 1985; Chapman *et al.*, 1999; Gallagher *et al.*, 2014; Woorons, *et al.*, 2007b; Wehrlin e Hallen, 2006;

Woorons, *et al.*, 2007a; Gore, *et al.*, 1996) e que apenas quatro destes, analisaram o efeito agudo da exposição à hipóxia, no exercício de carga constante no domínio moderado (Gallagher, *et al.*, 2014; Clark *et al.*, 2007; Ofner *et al.*, 2014; Woorons, *et al.*, 2007a).

É sabido que atletas treinados, de ambos os géneros, podem sofrer uma redução da saturação arterial de oxigénio ( $S_aO_2$ ) durante a prática de exercício realizado ao nível do mar (Powers *et al.*, 1988; Woorons, *et al.*, 2007a; Harms *et al.*, 1998, 2000; Gore *et al.*, 1996; Laursen *et al.*, 2002; Laursen *et al.*, 2005; Romer *et al.*, 2006).

Algumas referências na literatura apontam este fenómeno, designado por hipoxemia induzida pelo exercício (*HIE*), como uma possível causa para a acentuada limitação no consumo máximo de oxigénio ( $\dot{V}O_{2max}$ ) no exercício em hipóxia normobárica (Gore *et al.*, 1996; Chapman *et al.*, 1999) e que este é potenciado aquando de uma exposição à altitude simulada (Dempsey *et al.*, 1984; Woorons *et al.*, 2010; Chapman *et al.*, 2011).

Para uma compreensão mais profunda dos efeitos que a altitude simulada tem no processo de treino, outros aspetos relevantes devem ser debatidos e discutidos. Um desses tópicos é a relação existente entre a resposta do sistema nervoso autónomo (*SNA*) e a tolerância ao exercício em altitude simulada, aspeto pouco tratado em estudos recentes.

### **3. Objetivo geral**

O presente estudo pretende caracterizar a resposta fisiológica decorrente da exposição aguda à altitude simulada normobárica, em repouso e durante o exercício, em diferentes domínios de intensidade.

### **4. Objetivos específicos**

Atendendo ao objetivo geral da investigação, delimitou-se um conjunto de objetivos específicos que pretendem explicar a resposta fisiológica dos indivíduos, na exposição à hipóxia normobárica.

#### **ESTUDO I**

A. Comparar a precisão da modelação da cinética de consumo de oxigénio efetuada com uma ou com duas transições do repouso para o exercício no domínio pesado.

*ESTUDO II*

B. Verificar a reprodutibilidade dos parâmetros da cinética de consumo de oxigénio quando as medições são efetuadas com 48 horas de intervalo e verificar o efeito do exercício prévio, no domínio de intensidade pesado, na modificação dos parâmetros da cinética do consumo de oxigénio, para uma pausa de 105 minutos.

*ESTUDO III*

C. Verificar o efeito da exposição passiva intermitente à hipóxia prévia, nos parâmetros da  $\dot{V}O_{2cin}$  na transição do repouso para o exercício no domínio pesado.

*ESTUDO IV*

D. Identificar o efeito da altitude simulada na resposta fisiológica ao exercício de carga constante no domínio de intensidade moderado.

E. Averiguar relação entre a hipoxemia induzida pelo exercício em normóxia e a resposta fisiológica ao exercício de carga constante no domínio de intensidade moderado em hipóxia normobárica.

*ESTUDO V*

F. Descrever o comportamento dos parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca no exercício de carga constante no domínio de intensidade moderado na exposição hipóxica normobárica, enquanto indicador indireto do equilíbrio simpático-vagal.

## **5. Organização do estudo**

O presente documento está organizado em nove capítulos.

O primeiro capítulo introduz a temática em estudo e os objetivos do projeto de investigação. No segundo capítulo efetua-se uma revisão da literatura que se inicia com uma breve explicação e apresentação de termos e definições chave. Posteriormente analisam-se as diferentes respostas fisiológicas agudas e crónicas que derivam da exposição à altitude simulada.

O terceiro capítulo descreve a metodologia utilizada e divide-se em quatro pontos: procedimentos experimentais, materiais e métodos, medidas de segurança e métodos estatísticos utilizados.

No quarto, quinto, sexto, sétimo e oitavo capítulo são apresentados os cinco estudos realizados para responder ao objetivo geral deste doutoramento. Cada um destes capítulos é



composto por uma introdução, apresentação dos resultados, discussão dos resultados e respetiva conclusão. De salientar que, na introdução, é realizada uma revisão da literatura específica para cada estudo e clarificam-se os seus objetivos gerais.

O estudo I tem como título “Precisão da cinética do consumo de oxigénio nas transições do repouso para o exercício no domínio pesado”, o estudo II “Efeito do intervalo de repouso, no consumo de oxigénio, na transição do repouso para o exercício no domínio pesado”, o estudo III “Efeito de uma exposição passiva à hipóxia intermitente no exercício subsequente no domínio de intensidade pesado”, o estudo IV “Efeito da altitude simulada na resposta fisiológica no exercício de carga constante no domínio de intensidade moderado” e o estudo V “Efeito da altitude simulada na variabilidade da frequência cardíaca durante o exercício de carga constante no domínio de intensidade moderado”.

O capítulo nono é uma sùmula e discussão geral das conclusões obtidas nos diversos estudos.

## **6. Relevância e aplicabilidade prática**

Com este estudo pretende-se contribuir para a compreensão das respostas fisiológicas decorrentes da exposição à hipóxia normobárica e para uma utilização e prescrição mais consciencializada do exercício em altitude simulada, num período em que se assiste a uma crescente utilização deste recurso ergogénico no treino de atletas e como forma de intervenção terapêutica na área da saúde.

## **7. Limites do estudo**

### ***ESTUDO III***

No estudo III um dos fatores que limitou o estudo foi o número reduzido de sujeitos que compôs a amostra, o que implicou a não existência de um grupo de controlo. Isto deve-se ao facto de cada um dos protocolos (hipóxia e placebo) implicar uma duração de quatro horas e meia por cada indivíduo, em ambas as situações. No entanto, na formulação do desenho experimental tentou-se minimizar essa situação através de um ensaio controlado aleatório (só com um grupo) e cego, no qual apenas os investigadores conheciam as condições de aplicação do ambiente hipóxico, sendo este alternado de forma aleatória entre cada atleta.

*ESTUDO IV e V*

Tal como no estudo III, nos estudos IV e V um dos fatores limitativo foi o facto de não existir um grupo de controlo. No entanto, tentou-se minimizar esta situação, comparando o exercício nas várias  $F_{iO_2}$  com o exercício em normóxia.

Outro fator a considerar é a reprodução do ambiente hipóxico em laboratório, que não traduz com exatidão as condições reais da altitude natural. Como tal, as inferências e conclusões neste estudo devem ser relativas ao exercício em hipóxia normobárica.

## **CAPÍTULO 2: REVISÃO DA LITERATURA**

---

## **1. Introdução**

Treinar em altitude natural e simulada é um meio de treino ao qual os atletas têm vindo a recorrer com o objetivo de melhorar os seus resultados desportivos. Este tem ganho notoriedade e importância dentro do mundo do desporto de alto rendimento, já que investigadores e técnicos acreditam que as adaptações fisiológicas da aclimação à altitude induzem uma melhoria no desempenho ao nível do mar e em altitude natural.

A grande adesão a este processo de treino deu-se a partir de 1968, com os Jogos Olímpicos de Verão na cidade do México, realizados a uma altitude de 2300m acima do nível do mar, quando se constatou a diminuição do desempenho nas disciplinas de predominância aeróbia. Desde então, aumentou o interesse em identificar os efeitos fisiológicos da altitude para integrar esta condição ambiental como método complementar de treino.

Inicialmente os investigadores tentaram identificar a altitude ideal para obter efeitos no desempenho ao nível do mar, o tempo de treino necessário para que as adaptações fisiológicas se manifestassem, o período em que se mantêm as adaptações adquiridas após o regresso ao nível do mar e se os atletas residentes em altitude apresentavam vantagens fisiológicas comparativamente aos atletas residentes ao nível do mar (Wilber, 2001, 2007, 2004).

Hoje em dia existe um consenso generalizado de que viver e treinar em altitude natural induz uma melhoria no desempenho ao nível do mar e no desempenho em altitude natural (Rodriguez *et al.*, 2007; Casas *et al.*, 2000; Roca *et al.*, 1992; Levine e Stray-Gundersen, 1997; Stray-Gundersen *et al.*, 2001; McLean *et al.*, 2013). Por essa razão atletas de várias disciplinas desportivas recorrem à permanência e treino em altitude natural ou simulada, tentando reproduzir estas condições.

Com base na investigação realizada têm sido desenvolvidos novos métodos e procedimentos de exposição que permitem padronizar os estímulos, as respostas fisiológicas e minorar os efeitos adversos.

A altitude simulada acresce ainda a vantagem de atenuar os inconvenientes da deslocação para a montanha e variar a altitude em função do efeito pretendido.

### **1.1. Definição de hipóxia e hipoxemia**

O O<sub>2</sub> é um substrato essencial para que as várias reações químicas das vias metabólicas disponibilizem energia aos diversos órgãos e tecidos do organismo. Quando o aporte de O<sub>2</sub>

do ar atmosférico é restringido e a resposta fisiológica não é suficiente para compensar a diminuição da  $P_iO_2$ , a oxigenação dos tecidos pode ficar comprometida e as vias metabólicas deixam de funcionar normalmente, o que afeta todo o funcionamento do organismo (Silva, J. M. e., 1984).

A via energética aeróbia permite a resíntese de moléculas de adenosina trifosfato (ATP), a fonte de energia para o nosso organismo, a partir das moléculas de adenosina difosfato, dos fosfatos inorgânicos e dos substratos energéticos (glúcidos, aminoácidos ramificados e moléculas de oxigénio) (Millet, G. e Schmitt, 2011).

O processo de transporte das moléculas de  $O_2$  do ar ambiental para a mitocôndria, realiza-se mediante uma cadeia de transporte designada como cascata de oxigénio. A cascata de oxigénio é compreendida por uma série de barreiras com diferentes gradientes de pressão, que diminuem desde que o ar ambiental é humidificado nas vias aéreas (156 mmHg), até à mitocôndria (5 mmHg). Este diferencial de pressões é o fenómeno que permite a difusão das moléculas de  $O_2$  para os diversos tecidos (Ganong, 1999). A diminuição da  $P_iO_2$  irá reduzir esta capacidade de transporte de  $O_2$  do ar ambiente para a mitocôndria (Favret e Richalet, 2007; Mazzeo, 2008).

As alterações da oxigenação tecidual são consequência de uma deficiente oxigenação arterial, seja por hipóxia ou anoxia. Em ambas as condições, a pressão parcial de oxigénio ( $PO_2$ ) diminui ou é reduzida a zero, mantendo-se uma perfusão normal.

Em hipóxia o aporte de  $O_2$  às células e tecidos é deficitário, por exemplo, no caso de uma hipóxia hipóxica o ar inalado contém uma quantidade menor de  $O_2$ , e mesmo com uma perfusão normal a quantidade de  $O_2$  entregue é menor do que as necessidades reais do organismo; outro exemplo, é a hipóxia por isquemia em que a  $PO_2$  se mantém elevada ou normal e o fluxo de perfusão de  $O_2$  para os tecidos se vê restringido. No caso da anoxia existe um deficitário aporte de nutrientes necessários ao funcionamento adequado dos tecidos e uma insuficiente remoção de metabólitos provenientes das reações químicas metabólicas (Ganong, 1999).

As alterações da oxigenação tecidual podem ainda ser devidas à disoxia, uma condição em que existe uma utilização inadequada do  $O_2$  fornecido, independentemente da concentração arterial de oxigénio ( $C_aO_2$ ) (Ganong, 1999).

Quando falamos em déficit de O<sub>2</sub>, torna-se necessário distinguir dois tipos de condições: a condição de hipoxemia e a condição de hipóxia. Uma hipoxemia deve-se a uma redução dos níveis de O<sub>2</sub> no sangue arterializado e normalmente são mensurados pela pressão parcial de oxigénio no sangue (P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>) e é passível de induzir uma hipóxia nos tecidos (Martin, L., 1999). Uma condição de hipóxia implica a diminuição da quantidade de oxigénio às células e tecidos (Ganong, 1999). Define-se hipóxia como a P<sub>i</sub>O<sub>2</sub> menor que 150 mmHg (Conkin e Wessel, 2008).

### **1.2. Altitude natural e altitude simulada**

A redução da PO<sub>2</sub> induz uma diminuição da pressão dos alvéolos pulmonares (PAO<sub>2</sub>), que estão saturados de vapor de água com um gradiente de pressão de 47 mmHg o que, por sua vez, promove uma diminuição da difusão do O<sub>2</sub> dos alvéolos para os capilares pulmonares, reduzindo o C<sub>a</sub>O<sub>2</sub> (Loeppky *et al.*, 1997; Mairbaur, 2013).

O grau de severidade do estímulo hipóxico ao nível dos alvéolos pulmonares pode traduzir-se pela fórmula (Martin, L., 1999):

$$PAO_2 \text{ (mmHg)} = F_iO_2 \times (P_b - 47).$$

Correspondendo a F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> à fração de oxigénio inspirada do ar atmosférico, a P<sub>b</sub> à pressão barométrica do ar atmosférico e a constante 47 ao gradiente de pressão do vapor de água.

Esta fórmula permite-nos explicar as implicações fisiológicas dos dois tipos de altitude existentes, a altitude natural e a altitude simulada, no organismo.

Na altitude natural o decréscimo linear da pressão barométrica condiciona um decréscimo da pressão parcial de oxigénio do ar ambiente, sem que a fração inspiratória de oxigénio se altere (20,93%) (West, 1996).

Na altitude simulada o decréscimo da P<sub>i</sub>O<sub>2</sub>, pode ser resultado da diminuição da pressão barométrica, no caso da hipóxia hipobárica, ou pela diminuição F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>, no caso da hipóxia normobárica.

A hipóxia hipobárica é a forma mais aproximada da altitude natural. Para conseguir este tipo de altitude são necessárias câmaras hipobáricas. No caso da hipóxia normobárica são usados equipamentos que filtram o O<sub>2</sub> do ar ambiente e injetam diretamente em câmaras, tendas, apartamentos isolados e em máscaras, um gás com uma F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> menor (Wilber, 2007).

### **1.3. Fases de adaptação fisiológica à altitude**

O *stress* fisiológico provocado pela exposição ao estímulo hipóxico modifica o normal funcionamento do organismo a curto prazo (imediato), a médio prazo (algumas horas) e a longo prazo (ao fim de alguns dias). Podemos distinguir duas fases na resposta à exposição hipóxica: a fase de resposta aguda (curto e médio prazo) e a aclimação que impõe adaptações fisiológicas decorrentes da resposta à fase aguda (Millet, G. e Schmitt, 2011).

Com as novas formas de simular a altitude, o paradigma tradicional de estudo do treino em altitude tem vindo a ser alterado. O estudo dos efeitos fisiológicos agudos, entendido como estudo da resposta momentânea a estímulos hipóxicos nas suas diferentes formas, tem recebido mais atenção. Os efeitos crónicos referentes à aclimação ou à fadiga da resposta a períodos prolongados de hipóxia têm sido menos estudados.

As melhorias induzidas pela exposição hipóxica no desempenho ao nível do mar não são totalmente consensuais. Alguns investigadores afirmam que os ganhos são significativos (Burtscher *et al.*, 1996; Brocherie *et al.*, 2015; Faiss *et al.*, 2015; Bonetti *et al.*, 2006) e outros sugerem que não existem melhorias no desempenho desportivo (Truijens *et al.*, 2008; Robertson, Aughey, *et al.*, 2010; Robertson, Saunders, *et al.*, 2010). A divergência de opiniões deve-se às diferenças no desenho experimental dos estudos o que dificulta o consenso e a elaboração de recomendações práticas (Hinckson *et al.*, 2005).

Já o estudo sobre os efeitos agudos decorrentes da exposição à altitude simulada na resposta fisiológica e no desempenho dos atletas são consensuais, em contraste com o carácter inconclusivo dos resultados obtidas nos estudos sobre o efeito crónico.

## **2. Respostas fisiológicas à altitude**

### **2.1. Equivalência fisiológica da altitude simulada hipobárica vs altitude simulada normobárica**

A severidade do estímulo imposto pela exposição à hipóxia normobárica em comparação com a hipóxia hipobárica tem sido bastante investigada. Uma recente revisão sistémica realizada por Coppel *et al.* (2015) sugere que existem diferenças na resposta aguda entre os dois tipos de altitude simulada.

Uma das principais diferenças é um maior aumento na resposta ventilatória à hipóxia (*RVH*), na hipóxia normobárica (28 a 30%), tanto na condição de repouso (Loeppky, *et al.*, 1997; Faiss, *et al.*, 2013), como em exercício (Faiss, *et al.*, 2013). Faiss *et al.* (2003) observaram que a alteração da *RVH* é consequência de um aumento do volume corrente e da frequência respiratória e que induziu uma diminuição da pressão final de dióxido carbono exalado ( $P_{et}CO_2$ ), da pressão parcial de oxigênio no final da expiração ( $P_{et}O_2$ ) e dos valores de acidez (pH) do sangue. Verificou-se ainda que a resposta da  $S_aO_2$  é mais marcada, isto é, é menor em hipóxia normobárica.

Outra diferença é que a hipóxia hipobárica induz uma diminuição do óxido nítrico disponível (Faiss, *et al.*, 2013) e aumenta a formação de espécies reativas oxigenadas (*ROS*) que, por sua vez, eleva o *stress* oxidativo e a atividade dos enzimas antioxidantes, em repouso e no exercício (Ribon *et al.*, 2016).

A diminuição da pressão barométrica também é responsável por outro tipo de alterações ao normal funcionamento do organismo que são importantes evidenciar, nomeadamente o aumento do fluxo linfático e sanguíneo e uma diminuição no fluxo de  $O_2$  através da membrana alveolo-capilar, devido a um aumento do seu gradiente de pressão parcial (Levine *et al.*, 1988).

Basualto-Alarcón *et al.* (2011) observaram respostas diferenciadas do *SNA* na exposição aos dois tipos de exposição à altitude simulada, que se manifestam pela alteração de diversos parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca (*HRV*) no domínio da frequência. A altitude simulada hipobárica promoveu um aumento do espectro de baixa frequência (LF), uma diminuição do espectro alta frequência (HF) e um aumento do rácio LF/HF, o que não se verifica quando induzida a hipóxia normobárica. Este estudo constatou ainda que durante o exercício submáximo em altitude simulada normobárica, sujeitos com maiores valores médios de  $S_aO_2$ , apresentam uma maior modelação simpática; por outro lado, durante o exercício submáximo em altitude simulada hipobárica, sujeitos com valores médios de  $S_aO_2$  baixos apresentam uma maior modulação parassimpática.

Segundo Roach *et al.* (1996) os sintomas relacionados com o mal agudo de montanha (*AMS*) são mais exacerbados aquando da exposição à altitude simulada hipobárica, apresentando uma pontuação maior no questionário Lake Louise, que quantifica a severidade do *AMS*.



No que ao desempenho desportivo diz respeito, foi constatado por Beidleman *et al.* (2014) que a exposição à altitude simulada hipobárica induz uma redução maior do desempenho em tarefas de predominância aeróbia, isto é, em hipóxia hipobárica o tempo necessário para cumprir uma tarefa de contrarelogio, em cicloergómetro, aumentou 65% relativamente aos valores correspondentes ao nível do mar e 35% face à altitude simulada normobárica.

Podemos concluir que para a mesma altitude simulada, a severidade do estímulo hipobárico é maior do que o estímulo normobárico o que, provavelmente, terá implicações nas adaptações decorrentes das exposições agudas a ambos os tipos de altitude.

## **2.2. Efeitos da exposição à hipóxia aguda nas trocas e transporte dos gases**

As trocas gasosas são essenciais para a homeostasia do organismo e servem como meio para transportar o O<sub>2</sub> do ar ambiente para a mitocôndria, onde será utilizado para produzir ATP, por meio da fosforilação oxidativa e para transportar o dióxido carbono (CO<sub>2</sub>) para o ar ambiente. Este transporte é possível devido ao sistema circulatório e de transporte de moléculas que os animais vertebrados possuem, sendo o papel da hemoglobina (Hb) crucial para aumentar a fixação das moléculas de O<sub>2</sub> (Silva, J. M. e., 1984).

As trocas gasosas são possíveis devido a três ações distintas que se coordenam entre si: a ventilação, que serve para transportar o ar da atmosfera para os alvéolos; a perfusão, processo pelo qual o sangue venoso procedente do coração chega aos alvéolos capilares; e a difusão, processo que permite ao O<sub>2</sub> que está nos alvéolos passar para o sangue e o inverso para o CO<sub>2</sub> (Ganong, 1999).

O transporte dos gases pelos fluídos é possível devido a uma cascata de barreiras em série caracterizadas por gradientes de pressão específicos e decrescentes em cada uma dessas fases (di Prampero, 1985; Hoppeler e Weibel, 1998), usualmente conhecido como cascata de transporte de oxigénio (Hoppeler e Weibel, 1998; Mazzeo, 2008; Treacher e Leach, 1998) e inclui cinco fases essenciais: a humidificação do ar atmosférico, as trocas gasosas pulmonares, o gradiente de difusão alvéolo- arterial de O<sub>2</sub>, a difusão de O<sub>2</sub> para os tecidos e a respiração mitocondrial (Millet, G. e Schmitt, 2011).

A exposição a uma hipoxemia tem um impacto direto nos diferentes gradientes de pressão das várias fases da cascata de O<sub>2</sub> (Wehrlin e Hallen, 2006; Billat *et al.*, 2003; Dekerle *et al.*,

2012), promovendo um decréscimo da  $C_aO_2$ , do débito cardíaco ( $\dot{Q}$ ) (Gonzalez-Alonso e Calbet, 2003; Calbet *et al.*, 2003a, 2003b) e do  $O_2$  disponível, o que irá afetar a capacidade de difusão e perfusão de  $O_2$  do ar ambiente para a mitocôndria, diminuindo o consumo máximo de oxigénio ( $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ ) e limitando a capacidade de gerar energia pela via aeróbia.

Em suma, a diminuição da  $P_iO_2$  (e.g. hipóxia aguda ou crónica) apresenta-se como um fator perturbador da homeostasia do organismo (Essop, 2007) e limita a capacidade de realizar trabalho aquando de uma exposição à altitude simulada (Chapman, 2013).

### 2.2.1. Difusão e ventilação/ perfusão

As trocas gasosas no pulmão, numa primeira fase estão dependentes da  $P_iO_2$ , da ventilação alveolar ( $\dot{V}_A$ ) (Boutellier *et al.*, 1992), do desfasamento entre ventilação/ perfusão ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ) e da capacidade de difusão do  $O_2$  do alvéolo para a corrente sanguínea.

As trocas gasosas estão dependentes do movimento contínuo do ar alveolar e do fluxo sanguíneo, em ambos os lados da membrana respiratória. A condição de hipoxemia, é responsável pela diminuição da  $PAO_2$  (Weil *et al.*, 1970), na condição de repouso (Ciulla *et al.*, 2007) e no exercício (Dempsey, *et al.*, 1984), no tempo reduz a capacidade de difusão de  $O_2$  dos alvéolos para os capilares (Hammond *et al.*, 1986), aumentando o desequilíbrio entre a  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , sendo que, a perfusão de  $O_2$  irá exceder a  $\dot{V}E$ . Ao ser alterada a relação entre a  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , a eficiência das trocas gasosas nos pulmões fica comprometida e induz uma redução do  $C_aO_2$ , da pressão arterial de oxigénio ( $P_aO_2$ ) e da  $S_aO_2$  (Chapman, *et al.*, 2011).

Uma vez no coração, o défice de  $O_2$  será detetado assim que o sangue seja ejetado pelo ventrículo direito, por meio dos sensores periféricos de  $O_2$  situados na artéria aorta e nas artérias carótídeas, que enviam a informação para o centro respiratório no cérebro, de modo a repor a homeostasia do organismo (Widmaier *et al.*, 2004).

Na condição de hipóxia, a regulação do controlo respiratório é modulada principalmente pela pressão parcial de dióxido carbono ( $PCO_2$ ) e/ ou pela pressão arterial de dióxido carbono ( $P_aCO_2$ ), que pelo aumento da atividade dos quimiorreceptores centrais, situados na superfície ventrolateral do bulbo raquidiano, regulam o fluxo sanguíneo para o cérebro (Ainslie e Poulin, 2004b; Fukuoka *et al.*, 2003). No entanto, a  $PO_2$  também desempenha um papel importante na regulação da respiração em resposta à hipóxia (Fukuoka, *et al.*, 2003). Para reequilibrar o normal funcionamento do organismo será estimulada a atividade dos

quimiorreceptores periféricos, principalmente os sensores de  $O_2$  do glomérulo, que por transmissão de impulsos nervosos para o centro respiratório cerebral ativam o drive respiratório e induzem uma alteração a resposta respiratória.

Como consequência, o volume corrente e a frequência respiratória aumentam (Faiss, *et al.*, 2013; Steinback e Poulin, 2007; Ward e Nguyen, 1991), o que implica um incremento da  $\dot{V}E$ , que será linear e concomitante com o aumento da altitude, de acordo com Wehrlin e Hallen (2006). Este aumento é denominado por resposta ventilatória à hipóxia (*RVH*) e caracteriza o comportamento dos quimiorreceptores centrais e periféricos, na resposta aguda e na aclimação, decorrentes de uma hipoxemia.

A *RVH* tem um comportamento bifásico. Imediatamente após a indução do estímulo hipóxico existe um aumento na  $\dot{V}E$ , seguida de uma depressão desse aumento (Ward e Nguyen, 1991; Berkenbosch *et al.*, 1992), 20 a 30 minutos após o início da exposição, em repouso e no exercício (Ward e Nguyen, 1991; Pandit e Robbins, 1997, 1991). O aumento da  $\dot{V}E$  tem um impacto direto na  $\dot{V}_A$ , que aumenta a  $PO_2$  e a  $PCO_2$  (Wagner, 2010b).

Uma consequência direta dos ajustes fisiológicos efetuados, é a existência de uma vasoconstrição dos vasos sanguíneos pulmonares, induzindo uma maior resistência ao fluxo sanguíneo pulmonar e um aumento da pressão arterial pulmonar, na tentativa de equilibrar a  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  e impedir a desoxigenação dos tecidos (Weir e Archer, 1995; Sommer *et al.*, 2008).

### 2.2.2. Transporte dos gases na cascata de oxigênio

Está descrito que a capacidade de difusão periférica do  $O_2$  para os tecidos e órgãos depende da capacidade de  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  do organismo (Ganong, 1999) e quando esta se vê afetada, como se verifica no caso de uma exposição aguda à altitude, existe um déficit no transporte de  $O_2$  para os tecidos, uma vez que existe um desequilíbrio sistêmico entre as necessidades reais de  $O_2$  e o  $O_2$  fornecido ao tecido muscular e órgãos, na condição de repouso e em exercício (Fulco e Cymerman, 1988).

Por outro lado, a perfusão do sangue que está dependente da constrição do leito vascular dos tecidos, do  $\dot{Q}$  e do volume sistólico (Ganong, 1999; Dempsey *et al.*, 2008; Nathan e Singer, 1999; Treacher e Leach, 1998; Wagner, 1996), também contribui para a oxigenação dos

tecidos, uma vez que o  $\text{CaO}_2$  no sangue é determinado pela quantidade de  $\text{O}_2$  dissolvida, pela concentração de Hb no sangue e pela afinidade da Hb ao  $\text{O}_2$  (Widmaier, *et al.*, 2004).

Os estudos comprovam que o fluxo sanguíneo a nível muscular e cerebral tende a aumentar até ao exercício submáximo verificando-se, posteriormente, um plateau na oxigenação muscular e uma diminuição, até aos valores basais, na oxigenação cerebral (Subudhi *et al.*, 2007; Vogiatzis *et al.*, 2011; Rupp *et al.*, 2013).

Na resposta à hipóxia o sistema cardiovascular desempenha um papel importante na manutenção de uma pressão de perfusão adequada para os órgãos e células em funcionamento e para a manutenção da oxigenação dos tecidos, ao modular a pressão arterial conforme as necessidades recorrendo, para isso, à alteração do  $\dot{Q}$  ou da resistência vascular e pela manutenção de uma resistência do fluxo sanguíneo adequada e regulada pela vascularização arterial. Segundo Favret e Richalet (2007), o aumento do *drive* simpático será o mecanismo biológico que promoverá o controlo da resistência vascular através da alteração do tónus da musculatura lisa.

Estes factos podem ser comprovados no estudo de Lai *et al.* (2009), que na condição de repouso e durante o exercício de carga constante no domínio moderado observaram um aumento do  $\dot{Q}$  e do fluxo sanguíneo, durante uma exposição à altitude simulada.

Em indivíduos sedentários e com a doença obstrutiva pulmonar crónica, o decréscimo da  $\text{SaO}_2$ , tem sido descrito como um agente passível de alterar a dinâmica natural do funcionamento cardíaco, impondo um aumento da pressão arterial (sistólica e diastólica) (Osculati *et al.*, 2016), concomitante com o aumento da pressão atrial direita e esquerda, da pressão do ventrículo direito (Akgul *et al.*, 2007), uma diminuição do volume ventricular direito e esquerdo (Osculati, *et al.*, 2016), uma diminuição do volume sistólico e diastólico final e da fração de ejeção (Akgul, *et al.*, 2007; Osculati, *et al.*, 2016).

É por isso evidente que, o detrimento do desempenho do ventrículo esquerdo, induz um aumento da pressão ventricular e um aumento da fase de relaxamento isovolumétrica da diástole, sem alteração da sístole (Kjaergaard *et al.*, 2006).

Em resposta ao aumento da altitude simulada o organismo responde com uma maior capacidade de enchimento do ventrículo esquerdo e uma maior capacidade de ejeção do sangue, que se traduz num aumento da pressão diastólica final esquerda (Yan *et al.*, 2007). Todas estas alterações irão traduzir-se num incremento linear da frequência cardíaca (FC)

em repouso e durante o exercício (Angermann *et al.*, 2006; Adamos *et al.*, 2008; Fishman *et al.*, 1960; Yan, *et al.*, 2007).

A resposta cronotrópica do coração é iniciada pela ação dos quimiorreceptores periféricos que em resposta à redução da  $C_aO_2$ , iniciam uma cascata de respostas de compensação mediadas pelo sistema nervoso simpático (SNS), por meio da ação dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos (Roels *et al.*, 2007; Povea *et al.*, 2005; Mazzeo, 2008).

Estudos realizados com adultos jovens durante o exercício em ambientes hipóxicos, reportaram um aumento da *FC* e do fluxo sanguíneo para os músculos, como forma de compensar a diminuição do  $C_aO_2$  (DeLorey, Kowalchuk, *et al.*, 2004). Noutro tipo de população, em idosos, a resposta ao exercício realizado em ambiente hipóxico induz um aumento da *FC*, uma cinética mais rápida do fluxo sanguíneo, uma cinética mais lenta da Hb não saturada com  $O_2$  (HHb) (Zerbini *et al.*, 2013) e uma menor vasodilatação local (Casey *et al.*, 2011).

Grataloup *et al.* (2007) sugerem que o pico de *FC* durante o exercício progressivo máximo, em altitude simulada, diminui, o que sugere uma menor eficiência cardíaca nestas condições ambientais e mais acentuada nos indivíduos que apresentam hipoxemias induzidas pelo exercício (*HIE*) no domínio severo, em normóxia. Nesta condição particular, o reduzido fluxo de  $O_2$  no pulmão compromete o papel da difusão e utilização de  $O_2$  periférica, facto que deve ser valorizado, ganhando mais expressão em exercícios que impliquem grupos musculares mais reduzidos (Ferretti, 2014).

Spires *et al.* (2012) apontam a existência de uma relação sistémica entre os processos de perfusão e difusão de  $O_2$  e a resposta da  $PO_2$  intracelular, relativamente às exigências metabólicas decorrentes da diminuição da  $F_iO_2$ . O autor sugere que a permeabilidade capilar é o principal regulador do processo de difusão e sugere que em exercício máximo, a  $PO_2$  intracelular decresce linearmente com o aumento da permeabilidade capilar, mantendo-se constante em permeabilidades capilares baixas, com um nível de contractilidade muscular alto.

Facto este também confirmado por Bourdillon *et al.* (2009b), os autores sugerem que o decréscimo da  $PO_2$  e a exposição a uma hipóxia ambiental, pode aumentar a vasodilatação das arteríolas nos músculos ativos, uma vez que durante o exercício progressivo máximo em alta altitude (*i.e.*, 4500m) também registaram uma relação inversa entre o aumento da

permeabilidade capilar e o decréscimo da pressão parcial venosa de oxigénio. Os autores sugerem a vasodilatação das arteríolas pode ser o mecanismo responsável pelo aumento da permeabilidade capilar.

### **2.3. Efeito da hipóxia aguda no sistema neuroendócrino**

As limitações impostas pela exposição à altitude simulada ou natural, variam consoante o tempo de exposição e com a agressividade do estímulo hipóxico imposto.

Em resposta à agressão imposta ao organismo, o sistema nervoso central (*SNC*) e o sistema *SNA* respondem em conformidade e modelam as respostas ventilatória e cardíaca para que a homeostasia do sistema seja reposta.

Em altitude moderada o *SNA* desempenha um papel importante no controlo reflexo dos diversos mecanismos fisiológicos; na altitude severa, é o *SNC* que atuará como mediador dos processos reflexos que controlam a atividade cardíaca e ventilatória (Amann e Kayser, 2009), por meio da informação enviada para o cérebro, pelos baroreceptores e quimiorreceptores periféricos (Purves *et al.*, 2001).

O *SNA* é importante no controlo da oxigenação dos tecidos em situações de alteração da homeostasia interna do organismo, uma vez que controla os mecanismos involuntários e vitais fundamentais (funções vegetativas), como a contração da musculatura lisa das vísceras e dos vasos sanguíneos, a secreção glandular e os ritmos cardíaco e respiratório. Esta função reguladora, de uma forma geral, é executada por dois conjuntos distintos de nervos que controlam os mesmos órgãos de forma antagónica, o *SNS* e o sistema nervoso parassimpático (*SNP*).

A realização de exercício ao nível do mar e uma exposição à altitude (*i.e.*, repouso e exercício), são estímulos passíveis de promover uma alteração da homeostasia dos sistemas cardiovascular e ventilatório. Ambos os estímulos promovem um aumento do drive simpático (Richalet, Mehdioui, *et al.*, 1988; Marshall, 1994, 1998) como forma de repôr a homeostasia. Amann e Kayser (2009) sugerem que o *SNA* desempenha um papel importante na regulação e recuperação da homeostasia dos diversos sistemas do organismo.

Para Haditsch *et al.* (2015) a alteração da *RVH* é o principal mecanismo responsável pelo aumento da atividade simpática, tal como, da atividade renal e do hipotálamo.

O aumento da *RVH* irá estimular o funcionamento da atividade do sistema endócrino (Fulco e Cymerman, 1988) e será o agente regulador da produção de hormonas (*i.e.*, catecolaminas, insulina, dopamina, hormona do crescimento, eritropoietina, entre outros) que modularão a atividade dos diversos sistemas fisiológicos (Ganong, 1999).

É um facto aceite que a altitude simulada ou natural aumenta a libertação de hormonas, tanto na condição de repouso (Niess *et al.*, 2003), como em exercício (Beidleman *et al.*, 2006).

As catecolaminas são um exemplo, na condição de repouso (Berger *et al.*, 2011; Panjwani *et al.*, 2006) e durante o exercício submáximo (Strobel *et al.*, 1996; Hopkins, S. R. *et al.*, 2003), mas em padrões diferentes, de acordo com Mazzeo *et al.* (1991). Este grupo de investigadores verificou que, após uma exposição aguda à hipóxia, a concentração de noradrenalina não se altera, a concentração de adrenalina é maior (na condição de repouso) e durante o exercício submáximo, a concentração de adrenalina aumenta no tempo, tal como, a concentração de noradrenalina no plasma que aumenta 45 minutos após o fim do exercício e com valores superiores aos do exercício realizado ao nível do mar.

O aumento da concentração de catecolaminas na circulação faz com que exista um aumento da atividade do SNS, com implicações na atividade dos  $\beta$  recetores cardíacos, que induzem um aumento da resposta cardíaca (Wilmore e Costill, 2004). Este facto pode ser verificado em alguns estudos, que através da inibição da atividade dos  $\beta$  recetores cardíacos, por toma de drogas denominadas de  $\beta$  bloqueadores, têm como objetivo determinar qual a importância da ação das catecolaminas e do SNS no controlo da atividade cardíaca e ventilatória, durante o exercício submáximo em hipóxia (Wolfel *et al.*, 1998; Valentini *et al.*, 2012). Wolfel *et al.* (1998) observaram uma depressão da atividade cardíaca que se traduziu numa *FC* mais baixa, após a toma dos fármacos com os princípios ativos referidos anteriormente. Por outro lado, Valentini *et al.* (2012) observaram uma diminuição do fluxo ventilatório concomitante com uma melhoria no desempenho, durante a realização de um teste progressivo máximo em hipóxia, numa amostra de indivíduos sedentários.

Estes estudos reforçam a importância do SNS no controlo da atividade cardíaca e ventilatória e na reposição da homeostasia geral do organismo.

Podemos então considerar o aumento da concentração de catecolaminas como um indicador fiável que nos permite controlar as alterações dos mecanismos responsáveis pela modificação da atividade cardíaca, durante o exercício submáximo em hipóxia (Moore *et al.*, 1986).

Outros autores também associam o aumento da concentração de catecolaminas a outros fenómenos, nomeadamente, o aumento da adrenalina, o incremento do lactato arterial (*i.e.*, repouso e exercício) (Mazzeo, *et al.*, 1991) e ao aparecimento de sintomas relacionados com o mal agudo de montanha (AMS), na exposição à altitude simulada (Kamimori *et al.*, 2009). O sistema nervoso central (*SNC*) também é afetado na exposição à altitude. Um inadequado aporte de  $O_2$  ao cérebro ativa múltiplos sensores de oxigénio no cérebro, que operam uma resposta adaptativa dos neurónios ao *stress* hipóxico imposto pela altitude e que consiste na alteração do padrão metabólico, tornando a participação do metabolismo anaeróbio mais preponderante o que, por sua vez, induz uma diminuição da sensibilidade neuroquímica dos terminais das sinapses (Sharp e Bernaudin, 2004).

Koeller *et al.* (1988) sugerem que o *SNC* desempenha um papel importante na regulação da *FC*, já que a condição de hipoxemia cerebral estimula a atividade do *SNC* e induz uma redução da atividade do *SNP* e um aumento da atividade do *SNS* devido, em parte ao incremento da estimulação da atividade dos  $\beta$  recetores que promovem um aumento da *FC*. A regulação da atividade cardiovascular realizada pelo *SNC* é realizada pela estimulação dos recetores  $\alpha$  adrenérgicos que controlam o processo de vasoconstrição e regulam a atividade do *SNS* (Ganong, 1999). O estímulo da atividade dos recetores  $\alpha$  na medula irão reduzir a atividade simpática e aumentar a atividade parassimpática (Golanov e Reis, 1996; Reis *et al.*, 1994).

Por outro lado, durante o exercício submáximo em altitude simulada a inibição da atividade dos  $\beta$  recetores simpáticos e parassimpáticos não altera o comportamento da *FC* e do  $\dot{Q}$ , facto que pode ser comprovado no estudo de Hopkins *et al.* (2003) que submeteu dois grupos de indivíduos sedentários (grupo de controlo e grupo submetido a tratamento com fármacos  $\beta$  bloqueadores) a um protocolo de exercício de carga constante, em diferentes intensidades e em altitude simulada. Devido à elevada concentração de catecolaminas derivadas do exercício em hipóxia, os autores concluíram que os recetores  $\alpha$  desempenham um papel importante no controlo da atividade cardíaca, o que reforça a importância do *SNC* no controlo da atividade cardíaca.

A atividade do *SNC* é, em parte, regulada pela concentração de dopamina circulante, um precursor natural das catecolaminas, que tem como função estimular o funcionamento do *SNC*. Os estudos de Panjwani *et al.* (2006) e Kon *et al.* (2015) comprovam esta afirmação.



Panjwani *et al.* (2006) observaram um aumento da concentração de dopamina circulante e da concentração de cortisol, durante a primeira hora de exposição à altitude natural, em repouso, por outro lado, Kon *et al.* (2015) durante a realização de *sprints* repetidos com uma duração de 30 segundos, em altitude simulada, verificaram um aumento da concentração de catecolaminas na circulação, da concentração de insulina e da hormona de crescimento, no final do exercício e até 180 minutos após o término deste.

A exposição a um episódio hipóxico também acarreta uma série de respostas inflamatórias e imunes, de acordo com Lundby *et al.* (2004), que incluem o aumento da concentração plasmática de citocinas, nomeadamente, as interleucinas, o fator de necrose tumoral alfa e a proteína C reativa, todas elas relacionadas com o mal de altitude (Hagobian *et al.*, 2006).

Outras respostas importantes do sistema endócrino têm sido reportadas, mas variam com o tipo de altitude a que estamos expostos. Em alta altitude existe um aumento da produção de metabólitos derivados das purinas (ácido úrico, a hipoxantina e a xantina) (Lou *et al.*, 2014) e em altitude moderada, diminui a produção da hormona antidiurética (Claybaugh *et al.*, 1978; Haditsch, *et al.*, 2015), que induz uma diurese (Swenson *et al.*, 1995; Hildebrandt *et al.*, 2000) e uma redução do volume plasmático (Haditsch, *et al.*, 2015).

Pode-se então assinalar que existe uma consequência direta da exposição à hipóxia natural e simulada, na condição de repouso e durante o exercício submáximo, no *SNC*, no *SNA* e no sistema endócrino.

## **2.4. Variabilidade da frequência cardíaca**

A análise não invasiva da atividade do *SNA* efetua-se com recurso à *HRV*, uma técnica de observação não seletiva, que ilustra o equilíbrio entre a atividade vagal e simpática e permite inferir sobre os prováveis mecanismos de controlo da atividade cardíaca (Aubert *et al.*, 2003; Achten e Jeukendrup, 2003; Rajendra Acharya *et al.*, 2006).

A *HRV* compreende a variação de tempo transcorrido entre dois batimentos cardíacos, mais exatamente, entre os pontos R do complexo QRS, refletindo a atividade sistólica e diastólica de cada ciclo cardíaco (von Borell *et al.*, 2007).

A recolha deste sinal realiza-se com um eletrocardiógrafo ou com um cardiófrequencímetro que permita a gravação dos intervalos R-R, mediante dois tipos de registo: (i) curta duração ou (ii) longa duração (Electrophysiology, 1996). O registo de curta duração implica a recolha

de dois minutos até poucas horas e a recolha de longa duração implica uma duração de 24 horas ou mais (Lopes e White, 2006).

As séries temporais são analisadas com recurso a técnicas estatísticas no domínio do tempo (métodos lineares e não lineares) e da frequência (Aubert et al., 2003; Electrophysiology, 1996).

Em situações que não impliquem uma alteração abrupta do funcionamento do *SNA* (*i.e.*, exercício de carga constante, exercício em normóxia), a análise da *HRV* no domínio do tempo (métodos lineares) e da frequência pressupõe que as distribuições das séries temporais sejam lineares.

Nos casos em que não se verifica este pressuposto de linearidade, o que de acordo com alguns investigadores acontece quando existe uma alteração rápida do funcionamento do *SNA* (*i.e.* manipulação fisiológica, postural e ambiental), onde está implícita uma rápida alteração do equilíbrio simpático vagal, têm vindo a ser utilizadas técnicas estatísticas não lineares (Goldberger et al., 1996; Yuanyuan et al., 2014), para que a complexidade da dinâmica do funcionamento cardíaco possa ser quantificada com acuidade e interpretada adequadamente. De acordo com Voss et al. (1996) e Tulppo et al. (1998) os métodos não lineares descrevem flutuações complexas do ritmo cardíaco e separam estruturas de comportamento não linear nas séries temporais dos batimentos cardíacos com maior fiabilidade que os métodos lineares. A entropia aproximada (ApEN) (Pincus, 1991; Pincus e Goldberger, 1994) e o Poincaré Plot (Mourot et al., 2004) são as técnicas não lineares mais usadas durante o exercício e em repouso (Tulppo, et al., 1998).

A ApEN é um índice não linear que descreve a complexidade do comportamento dos intervalos *R-R* (Pincus, 1991). Valores muito baixos de ApEN ilustram um funcionamento cardíaco regular (Richman e Moorman, 2000).

Pincus (1995) refere que os resultados com origem nesta técnica podem apresentar alguma inconsistência, que deriva do enviesamento estatístico e que pode diminuir a fiabilidade dos dados. Como forma de contrariar este problema Richman e Moorman (2000) desenvolveram um outro modelo de análise estatístico, a entropia da amostra (*sample entropy*: SampEn). Este método reduz o enviesamento estatístico, uma vez que está menos dependente do tempo de recolha.

Ambos os parâmetros fornecem informações referentes à vulnerabilidade do músculo cardíaco para a ocorrência de uma fibrilação auricular (Melo, *et al.*, 2005) e quantificam a aleatoriedade e predictibilidade dos intervalos *R-R* (Pincus e Goldberger, 1994).

O Poincaré Plot é um gráfico em forma de elipse que ilustra a variação dos intervalos *R-R* em função dos intervalos *R-R* anteriores e explica a dinâmica do funcionamento cardíaco (Woo *et al.*, 1994; Huikuri *et al.*, 1996; Mourot, *et al.*, 2004).

A partir da análise do Poincaré Plot obtêm-se informação importante acerca da modulação da atividade vagal sobre a dinâmica dos intervalos *R-R*, que pode não ser detetada na análise realizada pela estatística linear (domínio frequência e no domínio do tempo) ou na ApEN (Tulppo *et al.*, 1996).

Na sua essência, este é um método linear, já que ilustra uma medida no domínio do tempo (desvio padrão dos intervalos *R-R*) (Cambri *et al.*, 2008), no entanto, segundo Brennan *et al.* (2001) e Karmakar *et al.* (2010) pode ser considerado um método não linear, uma vez que reflete as flutuações da atividade simpática-parassimpática. Apesar disso, o Poincaré Plot é um gráfico de recorrência utilizado para detetar a presença de oscilações nos sistemas dinâmicos não lineares (Ferreira *et al.*, 2010).

A análise deste indicador é realizada qualitativamente pela forma da elipse e concentração dos intervalos *R-R* nos eixos de curta duração (SD1) e de longa duração (SD2), conforme descrito por Tulppo *et al.* (1996), ou quantitativamente, pelo desvio padrão dos pontos perpendiculares à linha guia (*line of identity*) do eixo SD1 e de SD2, conforme o descrito por Brennan *et al.* (2001).

O primeiro desvio padrão (SD1) descreve o comportamento instantâneo dos intervalos *R-R*, está associado ao comportamento do sistema respiratório e é influenciado pela atividade vagal (Hoshi, *et al.*, 2013). Este parâmetro correlaciona-se com o espectro de HF (Contreras *et al.*, 2006; Hoshi *et al.*, 2013) e com o rMSSD (Hoshi, *et al.*, 2013).

O segundo desvio padrão (SD2) descreve as alterações de longa e média duração dos *R-R* e é muito influenciado por ambos os sistemas nervosos autónomos (*SNS* e *SNP*) e apresenta uma relação com o desvio padrão dos intervalos entre batimentos (SDNN) (Hoshi, *et al.*, 2013) e o espectro de LF (Hsu *et al.*, 2012).

### 2.4.1. Implicações práticas na exposição aguda à hipóxia

Durante a prática desportiva ao nível do mar e em altitude (natural ou simulada) o aumento da intensidade do exercício inibe o controlo vagal da *FC* pela diminuição da sensibilidade do reflexo dos baroreceptores arteriais, sendo este substituído por uma maior ativação e controlo do *SNS* (Ogoh *et al.*, 2005; Steinback e Shoemaker, 2012; Favret e Richalet, 2007; Cheng *et al.*, 2005).

Tem sido reportado em diversos estudos que o desequilíbrio simpático-vagal, verificado em altitude, afeta a dinâmica de diversos parâmetros da *HRV*. No domínio do tempo, foi observada uma diminuição do valor percentual do número sucessivo de intervalos *R-R* que distam mais do que  $50 \text{ ms}^2$  entre si (pNN50), uma redução dos índices da raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos *R-R* normais adjacentes ao quadrado (rMSSD) (Cheng, *et al.*, 2005; Povea, *et al.*, 2005), uma redução do SDNN (Cheng, *et al.*, 2005), um aumento da SampEn (Yuanyuan *et al.*, 2013; Zhang, *et al.*, 2014; Vigo *et al.*, 2010) e um aumento do SD1 e SD2 (Zupet *et al.*, 2009; Taralov *et al.*, 2015).

No domínio da frequência existe um decréscimo da POT\_TOT (Povea, *et al.*, 2005; Hughson *et al.*, 1994; Zhang, *et al.*, 2014; Bhaumik, *et al.*, 2013; Mairer *et al.*, 2013) decorrente do decréscimo do espectro de LF (Cheng, *et al.*, 2005; Bhaumik *et al.*, 2013), do espectro HF e do LF/HF (Bhaumik, *et al.*, 2013; Povea, *et al.*, 2005; Basualto-Alarcon, *et al.*, 2012).

Estas alterações realçam os efeitos da ventilação na modulação do *SNA* em hipóxia por meio da inibição da atividade vagal, do aumento da atividade vasomotora e cardíaca, resultando no aumento da *FC* (Zhang, *et al.*, 2014).

Podemos então considerar que a resposta do *SNA* é integrada e que os diversos centros de regulação dos sistemas fisiológicos interagem entre si, nomeadamente, com a diminuição da sensibilidade dos baroreceptores arteriais na exposição aguda à hipóxia (Hunt *et al.*, 2008), pelo aumento da atividade dos quimiorrecetores arteriais (Leuenberger *et al.*, 2007) e pela ativação do controlo da atividade simpática muscular mediada pelo aumento da atividade dos quimiorrecetores do corpo carotídeo (Katayama *et al.*, 2011).

## 2.5. Efeito da exposição hipóxica aguda a nível celular

A exposição à altitude induz uma série de respostas agudas nas células musculares lisas e endoteliais, que envolvem a vasoconstrição e/ou vasodilatação das mesmas, a partir de alterações metabólicas agudas e no genoma (Chan e Vanhoutte, 2013; Thorne *et al.*, 2004). Estas alterações celulares advêm de um aumento do *stress* oxidativo que reduz a capacidade das células para produzirem energia e trabalho a partir da fonte aeróbia (Moller *et al.*, 2001). O *stress* oxidativo é uma condição biológica que implica um desequilíbrio entre a produção de compostos oxidantes (*i.e.*, *ROS*) e a desintoxicação destes, por parte dos sistemas biológicos antioxidantes de defesa. A principal fonte de produção de compostos oxidantes são as mitocôndrias, onde são gerados os compostos oxidantes, por meio da cadeia de transporte de eletrões.

A função do sistema antioxidante é inibir ou reduzir os danos provocados pela produção de *ROS*. Conforme a estrutura do agente antioxidante, estes podem ser classificados como enzimáticos (superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase) ou não enzimáticos (Ganong, 1999).

Quando o equilíbrio redox é perturbado, existe um aumento da produção de peróxidos e radicais livres que danificam todos os componentes celulares, como o são as proteínas, os lípidos e o ácido desoxirribonucleico (*DNA*) (Barbosa *et al.*, 2010). As perturbações no equilíbrio redox estão relacionadas com a redução da  $PO_2$  muscular e pode ser uma das causas do aumento da produção de *ROS*.

Este facto pode ser comprovado pela modelação realizada por Cano *et al.* (2014), que relacionou a formação de *ROS* com a exposição a diferentes altitudes. Os resultados sugerem, em primeiro lugar, que durante o exercício máximo, regiões com grande atividade metabólica sofrem uma diminuição da  $PO_2$  muscular e que esta redução é agravada com o aumento da altitude. Em segundo lugar, que durante o exercício submáximo, ao nível do mar, os níveis de *ROS* não sofrem qualquer alteração; em altitude moderada, existe um suposto aumento dentro dos padrões normais e em altitude severa (*i.e.*, > 5000m) o aumento é considerável e considerado prejudicial para a saúde, uma vez que provoca um aumento do *stress* oxidativo passível de causar danos celulares.

A capacidade oxidativa do músculo está, em parte, relacionada com a quantidade dos enzimas oxidativos na mitocôndria e com o aumento do número de enzimas ativos na mitocôndria.

Ambos os fatores aumentam a afinidade pelo O<sub>2</sub> na mitocôndria, o que por sua vez aumenta a capacidade de gerar energia pela via aeróbia (Wilmore e Costill, 2004). Efetivamente, durante o exercício em altitude, um maior *stress* oxidativo (*i.e.*, aumento de *ROS*) resultante da respiração mitocondrial é imposto, diminuindo a capacidade mitocondrial para a fosforilação oxidativa (Magalhães *et al.*, 2005) e aumentando a rutura dos filamentos da cadeia de DNA (Moller *et al.*, 2001), quando comparado com o exercício ao nível do mar. De acordo com Moller *et al.* (2001), na condição de exercício em altitude, observa-se também um aumento da atividade enzimática, que implica um acréscimo dos sítios de restrição, dos enzimas de restrição que atuam no corte dos filamentos de DNA.

Segundo Niecking *et al.* (2012) as *ROS* desempenham um papel importante na regulação do fator induzido pela hipóxia (*HIF*) em altitude, principalmente nas suas subunidades: *HIF-1* e *HIF-2* (Sotrz e Moriyama, 2008).

O *HIF* é uma proteína que atua como fator de transcrição e controla diversos genes envolvidos na adaptação à altitude natural ou simulada. Alguns desses genes estão envolvidos na angiogênese (Richardson e Wagner, *et al.*, 1999), no controlo da homeostasia do metabolismo do ferro (Robach *et al.*, 2007), no metabolismo energético, na eritropoiese, na biogénese mitocondrial e nas respostas vasomotoras (Semenza, 2011). Em altitude a formação de *HIF* é maior (Sotrz e Moriyama, 2008).

A angiogênese é induzida pelo aumento da produção do fator de crescimento vascular endotelial (*VEGF*) que regula o aumento da vascularização e crescimento de novos capilares, nomeadamente, no tecido muscular, que aumenta com a exposição à hipóxia (Richardson *et al.*, 1999). Angermann *et al.* (2006) salientam que atletas com maior capilarização muscular e maior densidade mitocondrial muscular são mais suscetíveis ao decréscimo da P<sub>i</sub>O<sub>2</sub> e demonstram uma redução maior na capacidade de realizar trabalho.

O metabolismo do ferro (Robach, *et al.*, 2007) juntamente com a capacidade de formar eritropoietina (*EPO*) (Mackenzie *et al.*, 2008; Ciulla, *et al.*, 2007), são muito importantes para a manutenção da homeostasia do sistema de transporte de O<sub>2</sub>, durante a exposição a uma hipóxia aguda.

A *EPO* tem como função principal regular a produção de eritrócitos (Wang e Semenza, 1996; Jelkmann e Hellwig-Burgel, 2001) e o ferro é um elemento fundamental na ligação dos grupos heme presentes na Hb e mioglobina (Mb), ao O<sub>2</sub> (Reynafarje *et al.*, 1959).

Quando uma condição de hipoxemia diminui a  $PO_2$  o incremento à produção da molécula heme requer um aumento do aporte de ferro para as células eritroides (Reynafarje *et al.*, 1959), o que diminui a concentração de ferro no organismo e induz uma redução da regulação intracelular de ferritina e do recetor de transferrina sérica e aumenta a concentração da proteína ferroportina nas células musculares, como forma de regular o transporte da molécula de ferro do meio intracelular para o extracelular (Robach, *et al.*, 2007).

Pode-se entender que o ferro é um importante precursor da atividade do *HIF* e da produção de *EPO* (Wang e Semenza, 1993).

Outro componente endócrino importante é o sistema renina-angiotensina, que atua como um estabilizador hemodinâmico, sendo o seu funcionamento regulado pelo enzima conversor de angiotensina. Em altitude a homeostasia do sistema renina-angiotensina é afetado, esta desregulação deve-se ao decréscimo da produção enzima conversor de angiotensina (Milledge e Catley, 1984).

## **2.6. Metabolismo na exposição hipóxica aguda**

Durante a realização de exercício a contribuição dos diversos metabolismos energéticos para o desempenho é determinada pela potência externa e pela intensidade relativa do exercício. A potência externa regula as necessidades de ATP e a energia gerada; a intensidade relativa do exercício influencia o substrato metabólico utilizado (hidratos de carbono ou lípidos) e a contribuição das reservas energéticas no meio intracelular e extracelular para a produção das necessidades momentâneas de energia (van Loon *et al.*, 2001).

Cada uma das fontes energéticas usadas durante o exercício, extracelular ou intracelular, são coordenadas no tempo e em quantidade, de modo a corresponderem às necessidades metabólicas apresentadas momentaneamente pelo exercício.

Durante a realização de exercício moderado, a fonte metabólica primária para a contração muscular é a glucose, que advém da glicogenólise hepática, da ingestão oral de glucose e dos ácidos gordos que derivam da lipólise do tecido adiposo (Wasserman e Cherrington, 1991; Jensen *et al.*, 2011). De acordo com alguns autores a variação da fonte energética durante o exercício é concomitante com a resposta hormonal de cada indivíduo (Smilios *et al.*, 2003; McCaulley *et al.*, 2009; Ball, 2015).

Com o aumento da intensidade do exercício, acresce gradualmente o recurso à glucose como fonte energética principal e diminui o recurso aos ácidos gordos (van Loon, *et al.*, 2001). Sob condições excepcionais, como é a exposição a ambientes que impliquem a diminuição da  $P_iO_2$ , e como referenciado anteriormente, aumenta o *stress* oxidativo, o que promove um aumento simultâneo da carga interna do exercício (McGinnis *et al.*, 2014), ou seja, para uma determinada carga externa imposta, o custo energético do exercício em altitude será maior, uma vez que o metabolismo energético tende a ser cada vez mais anaeróbio com o aumento da altitude. É um facto implícito que as necessidades de  $O_2$  ultrapassarão a capacidade de fornecimento e de extração  $O_2$  para fazer face às necessidades reais do organismo (Nathan e Singer, 1999; Heubert *et al.*, 2005; Grassi *et al.*, 1999), o que pode ser comprovado pelo aumento do quociente de trocas respiratórias (*RER*), em função de um aumento do  $\dot{V}O_2$  e produção de dióxido carbono ( $\dot{V}CO_2$ ) durante o exercício submáximo em altitude simulada (Katayama, *et al.*, 2010).

O estudo de Katayama *et al.* (2010) comprova esta teoria, uma vez após a realização de exercício submáximo em altitude simulada (*i.e.*, 4600 metros), observou um aumento do recurso aos hidratos de carbono e uma diminuição no recurso aos ácidos gordos, o que resultou no incremento dos metabólitos circulantes (lactato e glicerol). Outro estudo, realizado por Péronnet *et al.* (2006), também observou um aumento da oxidação de hidratos de carbono e uma alteração da fonte energética, como consequência da suplementação endógena de glucose.

Segundo Katayama *et al.* (2010) estas respostas fisiológicas estão ligadas a um aumento da concentração de adrenalina e noradrenalina circulante, sugerindo que a alteração da homeostasia dos componentes metabólicos e hormonais são um dos mecanismos responsáveis pelo aumento da atividade do *SNA*.

Outro aspeto importante referido em alguns estudos, é a existência de um limiar hipóxico que pode ser benéfico na exposição passiva à altitude, como meio para recuperar do *stress* oxidativo verificado durante o treino realizado ao nível do mar. Altitudes entre os 1667 metros e os 3333 metros serão o alvo ideal para a redução do *stress* oxidativo do exercício (McGinnis, *et al.*, 2014; Peters *et al.*, 2016), o que reforça o uso de métodos artificiais para os atletas pernoitarem e recuperarem adequadamente das cargas de treino.



## 2.7. Consumo máximo de oxigénio e ambientes hipóxicos

O  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  tem sido comumente utilizado na fisiologia do exercício como uma forma de mensuração e prescrição do exercício e como meio de caracterização de diferentes populações (Wagner, 1996; Vandewalle, 2004) através da quantificação da potência aeróbia dos indivíduos (di Prampero, 2003; Levine, 2008; Ferretti, 2014; Mitchell *et al.*, 1958; Howley *et al.*, 1995; Hoppeler e Weibel, 1998, 2000). Na medicina desportiva ou na prática clínica tem sido utilizado como forma de assessorar no diagnóstico e prognóstico em diversas populações e patologias (Sartor *et al.*, 2013).

Juntamente com o  $\dot{V}O_2$  no limiar láctico e a eficiência (Joyner e Coyle, 2008; Hagberg e Coyle, 1983), o  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  é um dos fatores que afeta diretamente o desempenho desportivo (Joyner e Coyle, 2008; Bassett e Howley, 2000). O limiar láctico e o  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  são fatores que interagem entre si, determinando o consumo de oxigénio ( $\dot{V}O_2$ ), ou seja, a capacidade que os atletas têm de transportar  $O_2$  do ar ambiente para a mitocôndria muscular, para metabolizar esse  $O_2$  como forma de gerar energia, na forma de trifosfato de adenosina (ATP) (Wagner, 2010a).

Por outro lado, a eficiência relaciona a energia que pode ser gerada a partir da manutenção de um determinado  $\dot{V}O_2$  e é um indicador do trabalho muscular que se produz por meio da transformação da energia obtida a partir do ar ambiente.

A capacidade que as células musculares têm para sustentar determinado trabalho está inteiramente relacionada com a capacidade que o sistema cardiorrespiratório tem em difundir o  $O_2$  para o músculo (Bassett e Howley, 2000), sendo que, quanto maior for essa capacidade melhor será o desempenho aeróbio dos indivíduos (Ventura *et al.*, 2003; Losnegard *et al.*, 2013).

Os valores do  $\dot{V}O_2$  em repouso são idênticos, em indivíduos sedentários e em atletas treinados, mas não em esforços máximos, onde atletas treinados possuem valores elevados de  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  (Joyner e Coyle, 2008; Levine, 2008), devido a um maior  $\dot{Q}$  que provém de um músculo cardíaco maior, com mais capacidade para relaxar e armazenar sangue no ventrículo direito, o que lhe permite deter um maior volume diastólico final e uma maior capacidade de ejeção de sangue. Por outro lado, permite preservar a pressão arterial em esforços intensos, de alta intensidade, que provocam um aumento da volémia e do transporte de  $O_2$ , para

suportar o incremento da formação de ATP proveniente do metabolismo oxidativo (Levine, 2008; Baggish e Wood, 2011).

O  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  é atingido durante o exercício físico extenuante que envolve grandes grupos musculares e traduz a capacidade que o coração tem para gerar um aumento do  $\dot{Q}$ , um aumento da Hb total, um aumento do fluxo sanguíneo muscular e da extração de oxigénio muscular ( $O_{2\text{ext}}$ ) e, em alguns casos, na capacidade pulmonar de oxigenar o sangue (Bassett e Howley, 2000; Saltin e Strange, 1992). Este conceito está ligado aos limites paramétricos da equação de Fick (Levine, 2008; Ferretti, 2014; Wilmore e Costill, 2004):

$$\dot{V}O_2 = \dot{Q} \times a - \bar{v} O_2 \text{ diff (Wilmore e Costill, 2004),}$$

onde o  $\dot{V}O_2$  é o produto do  $\dot{Q}$  (produto da frequência cardíaca ( $FC$ ) pelo volume sistólico ( $VS$ ) pela diferença arteriovenosa  $a - \bar{v}O_{2\text{diff}}$ .

O  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  corresponde à máxima taxa de utilização de  $O_2$  e representa uma participação integrada dos sistemas envolvidos na convexão e difusão do  $O_2$  do meio ambiente até ao tecido muscular, o sistema pulmonar (com convexão do ar nas vias aéreas e a difusão alvéolo-capilar) e o sistema cardiovascular (convexão do sangue e difusão capilar-tecido muscular) (Bassett e Howley, 2000).

O conceito de que existe um limite máximo para o  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  data das investigações de Hill (1923) e desde então tem vindo a ser estudado. Contudo, parte da comunidade científica defende uma visão mais central e outra uma visão mais periférica dos fatores limitantes.

De acordo com Basset e Howley (2000) a capacidade de difusão pulmonar, o débito cardíaco máximo e a capacidade de transporte de  $O_2$  pelo sangue podem ser classificados como fatores centrais que podem limitar o exercício; os fatores periféricos, relacionam-se com a capacidade do tecido muscular utilizar o  $O_2$  na refosforilação do ATP.

A visão central dá maior ênfase aos processos fisiológicos de mobilização do  $O_2$  do ar ambiente para a corrente sanguínea, à sua perfusão para as zonas periféricas e difusão para o interior das células (Levine, 2008; Wilmore e Costill, 2004; Rud *et al.*, 2012) estando, deste modo, muito dependentes do  $\dot{Q}$  máximo e da  $C_aO_2$  máxima:  $\dot{Q} \times C_aO_2$  (Ferretti *et al.*, 1992; Ferretti, 2014; Mortensen *et al.*, 2005; Gonzalez-Alonso e Calbet, 2003).

Alguns estudos sugerem que o exercício que utiliza pequenos grupos musculares implica um maior aporte de  $O_2$ , comparativamente ao exercício que envolve todo o corpo, podendo significar que uma maior parcela do  $\dot{Q}$  é direcionada para esta zona (Volianitis e Secher,

2002; Saltin, 1985). De acordo com alguns investigadores o  $\dot{Q}$  é o principal fator que limita o  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  no exercício, no entanto, em exercício que envolva pequenos grupos musculares pode não ser tão determinante (Richardson e Saltin, 1998; Richardson, *et al.*, 1999).

Por outro lado, os investigadores que apoiam a visão periférica têm-se debruçado sobre os aspetos intracelulares que ocorrem após o  $O_2$  entrar na célula muscular para a produção de ATP pela via oxidativa, e sobre os processos neuromotores que processam o fluxo de cálcio e promovem as contrações musculares (Levine, 2008; Wilmore e Costill, 2004). Nesta perspectiva, a quantidade dos enzimas oxidativos na mitocôndria pode ser considerado um fator limitante pois quanto maior a sua quantidade maior será o  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  (Wilmore e Costill, 2004).

Para autores como Wasserman, as duas visões não são antitéticas porque a resposta fisiológica ao exercício representa precisamente a integração destes elementos centrais e periféricos, que serão mais relevantes em diferentes contextos. Por exemplo, em altitude natural e simulada, os fatores limitantes podem estar mais relacionados com a componente ventilatórias, ao nível do mar, o exercício pode ser mais limitado pela componente cardiovascular.

O  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  é significativamente afetado pela alteração da  $F_iO_2$  e/ou  $P_iO_2$  (*vide* figura 1), seja na exposição a uma hipóxia normobárica (Fukuda *et al.*, 2010; Wehrlin e Hallen, 2006; Martin, D. e O'Kroy, 1993; Peltonen *et al.*, 2001) ou na exposição hipobárica (Calbet, *et al.*, 2003a; Ogawa *et al.*, 2005), tanto numa exposição aguda como numa exposição crónica, apresentando um decréscimo linear com o aumento da altitude (Wehrlin e Hallen, 2006).

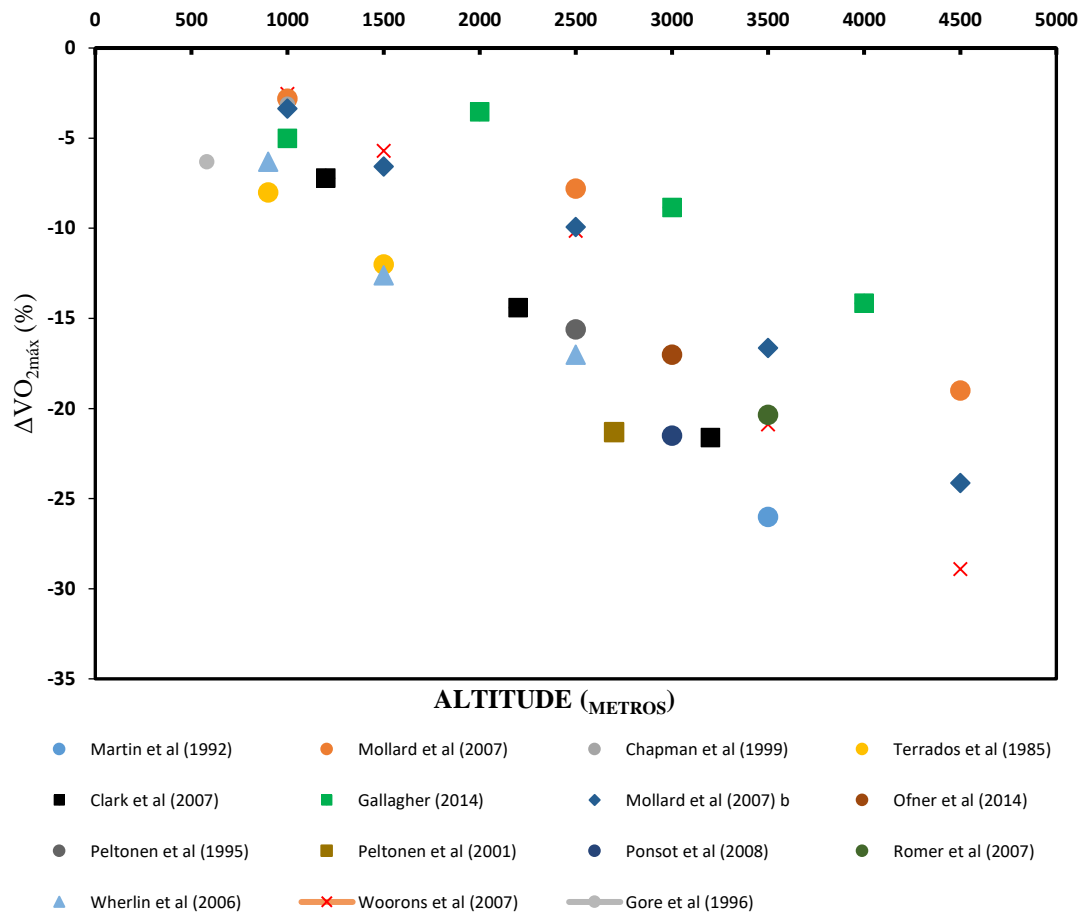


Figura 1- Decréscimo percentual do  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  por exposição hipobárica e normobárica à altitude simulada, obtido a partir dos artigos citados na legenda da figura.

Alguns estudos reportam que, a cada 1000 metros de ascensão em altitude, existe uma redução média de 6,3% no  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  (podendo variar entre os 4,6% e os 7,5%) (Clark, *et al.*, 2007; Wehrlin e Hallen, 2006), uma redução na frequência cardíaca máxima ( $FC_{\text{máx}}$ ) em 1,9 bpm (Wehrlin e Hallen, 2006), uma redução de 7% na potência média gerada em protocolo quadrangular máximo (Clark, *et al.*, 2007), uma diminuição da potência máxima gerada em cicloergómetro (Dekerle, *et al.*, 2012; Ofner, *et al.*, 2014; Gallagher, *et al.*, 2014) e uma redução média de 14,5% na velocidade correspondente ao  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  (Wehrlin e Hallen, 2006). O declínio do  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  em altitude é mais acentuado nos atletas treinados, do que em sujeitos sedentários (Chapman, *et al.*, 1999; Ferretti *et al.*, 1997; Woorons *et al.*, 2005; Mollard, *et al.*, 2007a). Do mesmo modo, atletas treinados apresentam alterações significativas em

altitudes mais baixas do que sujeitos sedentários (Terrados, *et al.*, 1985; Chapman, *et al.*, 1999; Mollard, *et al.*, 2007b).

## 2.8. Hipoxemia induzida pelo exercício

É um facto adquirido de que a capacidade máxima do sistema respiratório é suficiente para suprir as necessidades de transporte dos gases durante o exercício moderado ao nível do mar, no entanto, o mesmo não acontece durante o exercício máximo (Romer, 2008).

Durante o exercício máximo Dempsey *et al.* (1984) e Harms *et al.* (1998) identificaram, em alguns indivíduos, que o gradiente de difusão alvéolo-arterial aumenta, não sendo acompanhado por um processo de hiperventilação para colmatar o decréscimo na  $S_aO_2$ .

Este fenómeno é ilustrado pela curva de dissociação da Hb, uma vez que esta exemplifica o comportamento da  $S_aO_2$  em função da  $P_aO_2$ . Sabe-se que a  $P_aO_2$  é determinada pela  $PAO_2$  e pelo gradiente de difusão de  $O_2$  alvéolo-arterial, e que em condições atmosféricas normais, a  $PAO_2$  é máxima e induzirá uma  $P_aO_2$  máxima (Dempsey e Wagner, 1999).

Se durante a realização de exercício submáximo e máximo ao nível do mar, a  $S_aO_2$  sofrer uma abrupta de redução, consequência do decréscimo na  $P_aO_2$  ou de uma alteração da curva de dissociação de Hb (desvio para a direita) ou ainda pela combinação de ambos os fatores, estamos perante um fenómeno que se designa como hipoxemia induzida pelo exercício (*HIE*). A severidade deste fenómeno quantifica-se pelo valor absoluto da  $S_aO_2$ , em três níveis diferentes: hipoxemia ligeira (93-95%), hipoxemia moderada (88-93%) e uma hipoxemia severa para valores inferiores a 88% (Dempsey e Wagner, 1999).

As consequências da *HIE* no desempenho desportivo estão relacionadas com a influência negativa desta condição no  $\dot{V}O_{2máx}$  e pelas limitações na perfusão e difusão do  $O_2$  para as células musculares (Dempsey e Wagner, 1999).

Este fenómeno ocorre em atletas treinados durante o exercício em regime de intensidade moderado (Woorons, *et al.*, 2007a; Dominelli *et al.*, 2013; Holmberg e Calbet, 2007), pesado (Rice *et al.*, 1999; Dominelli, *et al.*, 2013) e severo (Garvey *et al.*, 2012; Harms, *et al.*, 2000).

A *HIE* está inversamente relacionada com o  $\dot{V}O_{2máx}$ , isto é, quanto maior o  $\dot{V}O_{2máx}$  dos atletas, maior a dessaturação abaixo dos 95% no exercício máximo (Dempsey e Wagner, 1999; Harms, *et al.*, 2000; Guenette *et al.*, 2004). Segundo alguns investigadores, a incidência da

*HIE* é maior em atletas de alto rendimento do que em atletas moderadamente treinados, não se manifestando em indivíduos sedentários (Powers, *et al.*, 1988; Guenette, *et al.*, 2004).

As principais causas apontadas e que mais se correlacionam com o desenvolvimento desta condição são: o aumento da diferença alvéolo-arterial e uma inadequada  $\dot{V}E$  face às necessidades metabólicas reais. No entanto, o impacto que cada um destes fatores tem no exercício apresenta uma grande variação de indivíduo para indivíduo (Dempsey e Wagner, 1999).

Durante exposições hipóxicas a *HIE* é potenciada e indivíduos que apresentem valores ligeiros de dessaturação, durante o exercício máximo, vêm os mesmos agravados para valores moderados ou severos (Dempsey, *et al.*, 1984; Woorons, *et al.*, 2010; Chapman, *et al.*, 2011). Uma das causas plausíveis será a limitação nos processos de difusão alvéolo-arterial neste tipo de ambientes, consequência da incapacidade mecânica dos músculos respiratórios, imposta pela reduzida circulação sanguínea a nível dos músculos intercostais e que implicará uma exacerbada fadiga do diafragma (Vogiatzis *et al.*, 2007; Vogiatzis *et al.*, 2008).

O constrangimento mecânico dos músculos respiratórios e a inadequada estimulação do sistema nervoso (a nível central e autonómico) (Babb, 2013), promove uma complexa rede de respostas fisiológicas que se manifestam numa inadequada hiperventilação, que possa suprir as necessidades iminentes de  $O_2$ .

Por outro lado, o estudo de Grataloup *et al.* (2007) sugere que existe uma associação entre o grau de severidade da *HIE* e os constrangimentos cardíacos apresentados durante o exercício, ou seja, sujeitos que apresentem maior grau de severidade de *HIE*, demonstram constrangimentos cardíacos maiores durante o exercício progressivo máximo, em altitude moderada.

Alguns estudos apontam uma relação existente entre a diminuição da *RVH* e o desenvolvimento de *HIE* (Derchak *et al.*, 2000; Harms, *et al.*, 2000; Harms e Stager, 1995) e outros não (Hopkins, S. R. e McKenzie, 1989; Guenette, *et al.*, 2004). No entanto, não é fácil tirar uma conclusão, porque os estudos a favor do papel preponderante da *RVH* foram realizados com recurso à corrida e os outros em cicloergómetro, o que tem implicações diferentes em termos de grupos musculares recrutados e em termos energéticos.

Em suma, a *HIE* é um fator limitante do  $\dot{V}O_{2máx}$ . Em ambientes hipóxicos, atletas treinados que apresentem uma maior severidade de *HIE*, durante a prática de exercício, têm um

decréscimo mais acentuado do  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ , do que indivíduos sedentários (Mollard, *et al.*, 2007; Gore, *et al.*, 1996; Chapman, *et al.*, 1999; Woorons, *et al.*, 2007a). Isto deve-se ao facto de existir uma maior hipoventilação (Gavin *et al.*, 1998) e um conseqüente decréscimo da  $S_aO_2$  (Woorons, *et al.*, 2007a; Mollard, *et al.*, 2007; Jonk *et al.*, 2007), facto confirmado por alguns estudos que verificaram a existência de uma correlação inversa entre a diminuição da  $S_aO_2$  e o declínio do  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  em altitude (Chapman, *et al.*, 2011; Mollard, *et al.*, 2007).

## 2.9. Cinética do consumo de oxigénio no exercício e na hipóxia

### 2.9.1. Cinética do consumo de oxigénio pulmonar

A cinética de consumo de oxigénio ( $\dot{V}O_{2\text{cin}}$ ) é um método que nos permite observar e identificar os diferentes mecanismos fisiológicos, responsáveis pela dinâmica da resposta de  $\dot{V}O_2$  em situações diferentes (repouso, durante o exercício e após o exercício) (Jones e Poole, 2005).

A monitorização da resposta do  $\dot{V}O_2$  pulmonar é realizada com recurso ao exercício de carga constante, em diferentes domínios de intensidade (protocolos retangulares). No regime de intensidade moderado, o exercício caracteriza-se por desenvolver-se em três fases (Whipp e Wasserman, 1972; Burnley e Jones, 2007; Fawkner e Armstrong, 2003): a fase I resulta do aumento imediato do fluxo sanguíneo pulmonar e é geralmente apelidada de fase cardiodinâmica; a fase II, ou fase primária, é a fase de crescimento rápido do  $\dot{V}O_2$ , em que o  $\dot{V}O_2$  pulmonar tem um crescimento exponencial, refletindo o ganho (Poole *et al.*, 1992; Kemp, 2005) e a alteração no tempo do consumo de oxigénio muscular ( $\dot{V}O_{2m}$ ) ativo (Grassi *et al.*, 1996; Rossiter *et al.*, 1999; DeLorey *et al.*, 2003); e por último a fase III, que representa a chegada a um ponto de equilíbrio metabólico, em que o  $\dot{V}O_2$  permanece relativamente estável ao longo de um determinado período de tempo (Carter *et al.*, 2006).

Quando o exercício é realizado no domínio de intensidade pesado, surgirá um outro componente da resposta de  $\dot{V}O_2$ , a componente lenta, que reflete um aumento linear do  $\dot{V}O_2$ , acima dos valores de  $\dot{V}O_2$  do estado estacionário (Fawkner e Armstrong, 2003; Burnley e Jones, 2007; Jones *et al.*, 2011).

A  $\dot{V}O_{2\text{cin}}$  é influenciada pela  $PO_2$ , pela ativação dos enzimas, pela  $PO_2$  intracelular, pelo exercício decorrente de esforços anteriores, pela disponibilidade de substratos metabólicos

(Hughson *et al.*, 1996), pela condição física dos sujeitos (Phillips *et al.*, 1995; Carter *et al.*, 2000) e pela exposição a um estado hipóxico.

Em resposta a um estado hipóxico, como já se referiu, a resposta ventilatória aumenta (Engelen, *et al.*, 1996), o déficit de O<sub>2</sub> acumulado vê-se agravado, a resposta da VO<sub>2cin</sub> é mais lenta (Linnarsson, 1974; Engelen *et al.*, 1996; Perrey *et al.*, 2005) e existe um consequente aumento na contribuição do metabolismo anaeróbio (Heubert, *et al.*, 2005).

Na prática estas alterações implicam uma diminuição da constante em tempo da fase primária ( $\tau_p$ ) (Hughson e Kowalchuk, 1995; Cleuziou *et al.*, 2005; Engelen, *et al.*, 1996; Lador *et al.*, 2013), uma consequente diminuição do tempo médio de resposta (MRT) (Heubert, *et al.*, 2005; Peltonen, *et al.*, 2001), uma diminuição da A<sub>mpCL</sub> (Cleuziou, *et al.*, 2005; Heubert, *et al.*, 2005) e da constante em tempo da componente lenta ( $\tau_{cl}$ ) (Cleuziou, *et al.*, 2005; Heubert, *et al.*, 2005). Estas alterações dos diversos componentes da VO<sub>2cin</sub> traduzem-se numa menor capacidade de produzir trabalho e numa diminuição no  $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$  (MacDonald *et al.*, 2000; Engelen, *et al.*, 1996; Peltonen *et al.*, 1995).

A economia de esforço é outro parâmetro que se vê alterado em hipóxia. Os estudos sugerem que o trabalho externo produzido no limiar anaeróbio sofre um aumento, tal como, os valores do lactato capilar colhidos no final do exercício (Engelen, *et al.*, 1996; Heubert, *et al.*, 2005; Lador, *et al.*, 2013).

### **2.9.2. Cinética do consumo de oxigénio muscular**

No corpo humano as células musculares são os principais consumidores de O<sub>2</sub> durante o processo de produção de energia via aeróbia (*i.e.*, metabolismo oxidativo) e o seu ritmo de consumo traduz-se pela capacidade de as células musculares extraírem O<sub>2</sub> a partir do sangue e pelo volume sanguíneo (Ozyener, 2002).

A mensuração da oxigenação local dos tecidos e consequentemente do metabolismo oxidativo das células musculares, é realizada com recurso à técnica denominada de espectrometria no infravermelho próximo (NIRS) (Ferrari *et al.*, 2011). Esta técnica apresenta a vantagem de ser não invasiva, é realizada por aparelhos portáteis e com um procedimento experimental simples (Hamaoka, 2013). Os parâmetros que podemos obter por meio desta técnica são: a quantidade total de hemoglobina (Hb<sub>tot</sub>), o volume de hemoglobina não



saturada com  $O_2$  ( $HH_b$ ), o volume de hemoglobina saturada com  $O_2$  ( $O_2Hb$ ) e os níveis de  $O_{2ext}$ .

A  $Hb_{tot}$  reflete o balanço entre o volume sanguíneo local e o efeito da contração muscular no volume vascular da Hb, durante a vasodilatação, na hemoconcentração e no recrutamento capilar. De acordo com DeLorey, *et al.* (2003), a concentração de  $Hb_{tot}$  no músculo é influenciada pelo volume sanguíneo local, pelo aumento da  $PO_2$  muscular e pela compressão muscular associada às contrações no tecido muscular, sendo que, o primeiro parâmetro está associado ao aumento da concentração de  $Hb_{tot}$  e os restantes à sua diminuição.

O volume de  $HH_b$  reflete o balanço entre o aporte de  $O_2$  e a sua utilização nas células musculares (DeLorey, *et al.*, 2003). Este parâmetro está relacionado com a  $O_{2ext}$  e tende a aumentar com o incremento da desoxigenação muscular. Yamamoto e Tabira (2014), referem que exercício realizado em laboratório (*i.e.*, protocolos retangulares e testes progressivos máximos), ao nível do mar, apresenta taxas de  $O_{2ext}$  idênticas, uma vez que existe um aumento dos níveis de  $HH_b$  e uma diminuição dos níveis de  $O_2Hb$ . Na condição de hipóxia a desoxigenação local (*i.e.*, músculo) e cerebral são maiores, tanto no repouso, como nos diversos protocolos de exercício (Rupp, *et al.*, 2013; Richardson, *et al.*, 1995; Heubert, *et al.*, 2005; Subudhi, *et al.*, 2007; Oguri *et al.*, 2004).

O incremento na desoxigenação muscular provém de uma maior contribuição do metabolismo anaeróbio (Heubert, *et al.*, 2005; Lador, *et al.*, 2013) e é concomitante com o decréscimo dos valores de  $HH_b$  na circulação venosa (DeLorey, Shaw, *et al.*, 2004).

Diversos estudos sugerem que esta desoxigenação muscular é mais pronunciada em indivíduos com uma prática de atividade física regular, do que em indivíduos sedentários. O estudo de Oguri *et al.* (2008) comprova esse facto, uma vez que avaliou o impacto de uma exposição à hipóxia aguda na realização de um teste de *Wingate*, em atletas (*sprinters*) e em sujeitos sedentários. Concluiu que existiu uma maior desoxigenação no tecido muscular durante a realização de exercício submáximo, sem alteração da performance anaeróbia, sendo a desoxigenação mais pronunciada nos atletas *sprinters*.

Lai *et al.* (2009) sugerem a existência de uma relação entre a dissociação da Hb e os níveis de oxigenação muscular e oxigenação venosa, já que observaram comportamentos distintos da curva de  $O_2Hb$  durante a realização de exercício no domínio moderado realizado ao nível do mar, relativamente ao exercício executado em altitude. Ao nível do mar a curva da  $O_2Hb$

tem um decréscimo acentuado logo no início do exercício e após esse período de tempo surge um incremento pouco acentuado. Em altitude simulada esta variável apresenta um decréscimo exponencial até ao segundo minuto de exercício onde estabiliza num estado estacionário

A desoxigenação dos tecidos não se verifica apenas ao nível dos tecidos musculares. Tem sido descrito por diversos investigadores, quer na condição de repouso, quer durante o exercício, que a desoxigenação do córtex cerebral é mais pronunciada em altitude (Rupp, *et al.*, 2013; Vogiatzis, *et al.*, 2011; Lador, *et al.*, 2013). Subudhi *et al.* (2007) observaram que durante a realização de exercício progressivo máximo, em altitude simulada e até uma potência correspondente a 75% do trabalho máximo produzido, verifica-se um aumento linear do fluxo sanguíneo e uma diminuição mais pronunciada nos valores de  $O_2Hb$ , um aumento da  $HHb$  e um aumento da  $Hb_{tot}$ , a nível cerebral e muscular.

No entanto, Smith e Bilaut (2010 e 2012) reportaram que o treino de *sprints* repetidos em altitude simulada também promove uma maior desoxigenação no córtex pré-frontal, mas sem alterações na oxigenação a nível muscular, relativamente ao exercício realizado ao nível do mar. Sugeriram também que esta diferença pode residir na *HIE* verificada durante o exercício máximo.

### **2.9.3. Oxigenação do tecido muscular e o exercício. A relação entre a $VO_{2cin}$ e a $VO_{2cinm}$**

A análise das cinéticas de consumo de oxigénio muscular e ventilatória permitem inferir sobre as necessidades musculares de perfusão e utilização de  $O_2$  (Gravelle *et al.*, 2012), existindo uma relação muito próxima entre o volume sanguíneo muscular e capilar e o  $\dot{V}O_{2m}$  (Ferreira *et al.*, 2005; Grassi, *et al.*, 1996). Bangsbo *et al.* (2000) evidenciam que durante o exercício as células musculares têm uma maior capacidade de utilizar  $O_2$ , do que no resto do corpo, existindo assim uma pequena discrepância nos valores do  $\dot{V}O_2$  e do  $\dot{V}O_{2m}$ .

O comportamento de ambas as cinéticas de consumo de oxigénio no tempo é idêntico, uma vez que ao introduzirmos uma carga externa durante o exercício, verifica-se que existe um aumento quase instantâneo da concentração de ATP, uma maior re-sintetização do ATP e um ajustamento exponencial da curva da  $VO_{2cin}$  muscular (fosforilação oxidativa muscular) até chegar a um estado estacionário (Grassi *et al.*, 2011), o que também pode ser observado na

$\dot{V}O_{2cin}$  dos gases respiratórios, com grande fiabilidade (Grassi, *et al.*, 1996). Este comportamento fisiológico corresponde à fase rápida da  $\dot{V}O_{2cin}$  dos gases respiratórios e pode ser quantificado na forma de constante em tempo ( $\tau$ ), como amplitude do  $\dot{V}O_2$  ou como ganho funcional do  $\dot{V}O_2$  ( $\Delta O_2/\Delta WR$ ) (Spencer *et al.*, 2013).

Um estudo realizado por DeLorey *et al.* (2003) observou um desfasamento entre o início do exercício e o início do aumento da  $\dot{V}O_{2cin}$  muscular (*i.e.*, taxa de HHb) e posteriormente, um aumento maior da constante no tempo da fase primária ( $\tau_p$ ) da  $\dot{V}O_{2cin}$  muscular relativamente à  $\dot{V}O_{2cin}$  ventilatória.

Este fenómeno reflete o aumento da  $O_{2ext}$  local e do volume de Hb-mioglobina (Mb) no músculo ativo, como consequência do incremento do rácio entre o  $\dot{V}O_2$  e o  $\dot{Q}$ , para valores idênticos de  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , ou seja, ilustra o ajustamento do volume sanguíneo e do  $\dot{V}O_2$  às necessidades reais de  $O_2$  do organismo em consequência de um aumento do aporte de  $O_2$ , sem que exista um aumento significativo da  $O_{2ext}$  (uma inércia metabólica). Durante este período a respiração mitocondrial e o  $\dot{V}O_{2m}$  local sofrem um desfasamento relativamente ao início do exercício.

O desfasamento entre os valores da  $\dot{V}O_{2cin}$  muscular e da  $\dot{V}O_{2cin}$  ventilatória ocorre porque no estado de repouso antes do início do exercício, devido à compressão do compartimento vascular, existe um decréscimo no volume microvascular dos níveis de Hb no músculo, relativamente aos valores basais. Após o início do exercício, uma possível vasoconstrição tende a diminuir os valores de HHb e de imediato aumentará a  $O_{2ext}$  (DeLorey, *et al.*, 2003).

A rápida resposta do ajustamento do volume sanguíneo muscular na fase primária da  $\dot{V}O_{2cin}$  muscular deve-se ao efeito mecânico de compressão dos compartimentos vasculares pela ação da contração muscular e por uma rápida vasodilatação (Tschakovsky e Sheriff, 2004).

Quando comparamos as transições realizadas de repouso para exercício com as transições exercício para exercício, denota-se que a fase primária da  $\dot{V}O_{2cin}$  muscular é mais rápida na primeira transição (Ferreira *et al.*, 2005), devido a um maior efeito da compressão dos compartimentos vasculares, consequência do aumento da frequência da contração muscular (Sheriff e Hakeman, 2001).

### 2.10. Desempenho em ambientes indutores de hipóxia

A diminuição do desempenho desportivo durante a exposição hipóxica aguda é atribuída à perturbação da disponibilização de  $O_2$  nos tecidos ativos e à limitação na fosforilação oxidativa (Hamlin, M. J. *et al.*, 2015; Chapman, *et al.*, 2011; Friedmann *et al.*, 2007).

O desempenho em especialidades onde o exercício requer uma maior contribuição do metabolismo energético anaeróbio, não apresenta um decréscimo significativo durante a exposição aguda à hipóxia (Peltonen, *et al.*, 1995; Billat, *et al.*, 2003; Alvarez-Herms *et al.*, 2015). O mesmo não acontece nas especialidades cujo desempenho está dependente do metabolismo energético aeróbio, onde se verifica um detrimento do desempenho (Clark, *et al.*, 2007; Peltonen, *et al.*, 1995; Girard e Racinais, 2014), como consequência da diminuição da  $S_aO_2$  e do aporte de  $O_2$  aos músculos ativos.

Durante a realização de exercício em altitude, a diminuição no desempenho pode ser ilustrada pela alteração de diversos parâmetros ligados ao primeiro e segundo limiar ventilatórios (LV1 e LV2), nomeadamente, o  $\dot{V}O_2$ , a  $\dot{V}E$ , os equivalentes ventilatórios de dióxido carbono ( $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ) e de oxigénio ( $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ ), o quociente das trocas respiratórias (*RER*) (Ofner, *et al.*, 2014), a concentração dos níveis de lactato sanguíneo, a *FC* (Clark, *et al.*, 2007), o trabalho externo gerado e também a potência máxima gerada durante o exercício (Woorons, *et al.*, 2007a).

A altitude simulada e natural altera os diversos parâmetros que caracterizam os diferentes limiares ventilatórios (LV1 e LV2), promovendo um aumento do  $\dot{V}O_2$  (Gallagher, *et al.*, 2014) e uma diminuição das potências geradas nos ergómetros (Peltonen, *et al.*, 2001; Gallagher, *et al.*, 2014), durante o exercício progressivo máximo. No entanto, não existem evidências de que a concentração máxima de lactato se altere (Billat, *et al.*, 2003; Martin, D. e O'Kroy, 1993; Wehrlin e Hallen, 2006).

Quando o metabolismo anaeróbio é a principal fonte metabólica para o fornecimento de energia, a capacidade de trabalho não é afetada. O estudo de Ogawa *et al.* (2005) comprova esse facto, ao realizar um teste intermitente progressivo máximo numa passadeira, em duas condições diferentes (*i.e.*, altitude simulada e normoxia). Os investigadores não observaram qualquer tipo de alterações nas seguintes variáveis: na velocidade máxima de cada sujeito nas diferentes condições ambientais, na concentração máxima de lactato produzida no final

do exercício, nem no  $\dot{V}O_2$  durante o exercício. Apenas foi observada uma diminuição da frequência cardíaca máxima ( $FC_{\text{máx}}$ ) durante o teste.

Em situações de exercício com estas mesmas características, como é o caso dos *sprints* repetidos em hipóxia, os estudos de Faiss *et al.* (2014) e Billaut *et al.* (2013) confirmam os resultados do estudo de Ogawa *et al.* (2005), já que não verificaram diferenças na concentração máxima de lactato no final do exercício, nem alterações na potência máxima gerada durante os diferentes testes realizados.

Ambos os estudos detetaram uma evidência comum, ou seja, para realizar o mesmo tipo de trabalho durante o exercício em altitude simulada, existe a necessidade de aumentar a energia disponibilizada às células musculares para que estas possam produzir mais trabalho.

### **2.11. Conclusão**

A exposição à atitude natural ou simulada é um agente que promove alterações da oxigenação tecidual e impõe uma condição de *stress* fisiológico ao organismo, que despoleta uma série de respostas integradas pelos diversos sistemas fisiológicos e controladas pelo *SNC* e *SNA* (*vide* figura 2), como forma de repor o funcionamento normal do organismo.

As respostas fisiológicas e o desempenho desportivo em condições ambientais extremas, como é o caso da exposição à altitude simulada, variam consoante o tipo de hipóxia a que os indivíduos são sujeitos, aos diferentes métodos aplicados e à intensidade do estímulo hipóxico. Uma análise cuidada sobre a forma como o organismo reage a diferentes tipos de estímulos hipóxicos será importante para entendermos quais as adaptações que resultam de uma exposição, quer à altitude natural, quer simulada e qual o seu efeito no desempenho desportivo.

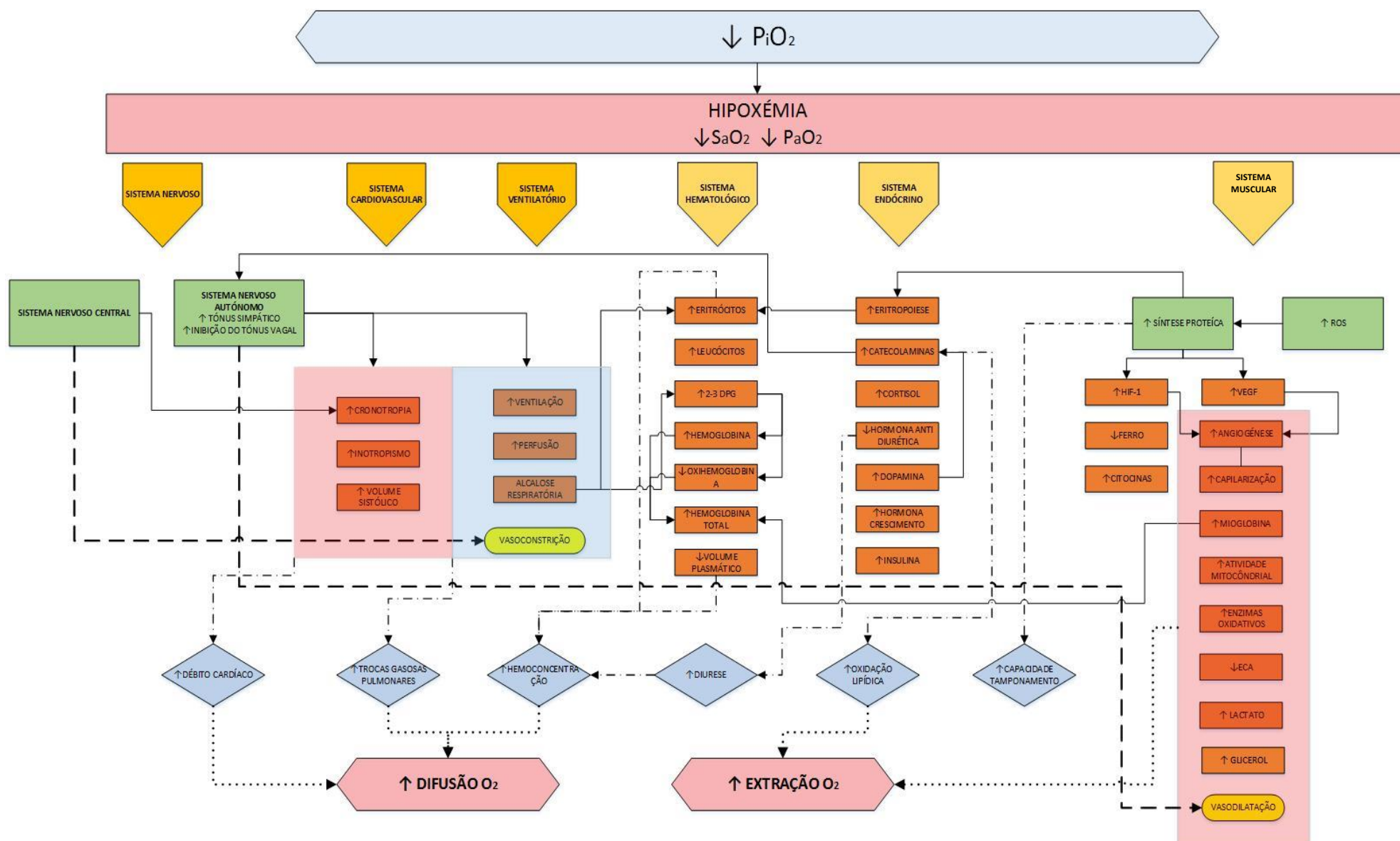


Figura 2- Respostas fisiológicas a uma exposição à altitude natural ou simulada

### **3. Adaptações fisiológicas à exposição crónica à hipóxia**

As adaptações decorrentes de uma exposição crónica à hipóxia variam em função da dose de hipóxia (*i.e.*, tempo de exposição e severidade da diminuição da  $P_{iO_2}$ ), do método utilizado e do tipo de estímulo utilizado (*i.e.*, altitude simulada normobárica, altitude simulada hipobárica ou altitude natural).

#### **3.1. Adaptações fisiológicas: altitude simulada hipobárica vs altitude simulada normobárica**

A realização de períodos de aclimação usando uma exposição hipobárica (*i.e.*, altitude natural) em detrimento da hipóxia normobárica pode ser mais efetivo, já que diferenciam respostas agudas mais severas, nomeadamente, valores mais baixos de  $S_aO_2$  e do  $P_{et}CO_2$  (Faiss, *et al.*, 2013; Millet, G. P. *et al.*, 2013; Fulco *et al.*, 2013).

A recente revisão realizada por Fulco *et al.* (2013) sugere que as adaptações decorrentes da aclimação, impostas pela exposição a uma hipóxia hipobárica, são mais efetivas do que as impostas pela exposição à hipóxia normobárica. Segundo Saugy *et al.* (2014) a hipóxia hipobárica promove e enfatiza as respostas fisiológicas diárias dos atletas, com dessaturações arteriais e frequências respiratórias maiores, quando comparados com a exposição à altitude simulada normobárica.

Deste modo, os indicadores analisados para determinar a efetividade da adaptação após a exposição aos dois tipos de altitude simulada, nomeadamente, o maior aumento do  $\dot{V}O_{2max}$  e da massa hemoglobínica total, permitem inferir que os resultados das respostas fisiológicas são mais acentuados em altitude simulada hipobárica. O que significa que a altitude simulada hipobárica pode ser um meio mais efetivo no que diz respeito ao processo de aclimação à altitude e na melhoria do desempenho, em altitude e ao nível do mar, após exposição.

#### **3.2. Adaptações Ventilatórias**

Após a exposição crónica à hipóxia e a uma estimulação prolongada do corpo carotídeo, a sensibilidade dos quimiorreceptores aumenta e altera o funcionamento do SNS e SNP, promovendo um aumento da atividade simpática e uma diminuição da atividade vagal (Povea, *et al.*, 2005). A alteração do funcionamento do SNA promove o aumento da  $\dot{V}E$  (Katayama *et al.*, 2003; Roels, *et al.*, 2007; Townsend *et al.*, 2005) concomitante com um

aumento da *RVH* e uma diminuição da  $P_{et}CO_2$  (Marshall *et al.*, 2008; Townsend *et al.*, 2002).

As adaptações ventilatórias são muito variáveis entre indivíduos, podendo ser um fator condicionante no desempenho, no caso dos indivíduos cuja adaptação à altitude é deficitária (não respondedores) (Townsend, *et al.*, 2002).

Um dos fatores decisivos para a melhoria dos sistemas fisiológicos é o contínuo aporte de  $O_2$  aos tecidos, para que funcionem adequadamente em relação às necessidades efetivas. Para que exista uma melhoria no desempenho, o aporte de  $O_2$  tem que ser constante e ajustado às necessidades. Caso não seja, poderá prevalecer uma *HIE* com um grau de severidade superior. Uma aclimação efetiva também pode permitir que a capacidade de transporte seja melhorada e mais efetiva.

Exposições à hipóxia (agudas e crônicas) tendem a promover uma facilitação ventilatória a longo prazo. A facilitação ventilatória a longo prazo implica: um aumento na  $\dot{V}E$  verificado após um episódio de exposição aguda ou crônica à altitude induzida pelo aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores, ao decréscimo dos níveis de  $O_2$  na circulação e ao aumento dos níveis de  $CO_2$  na circulação (Griffin *et al.*, 2012). Essa facilitação ventilatória após o período de exposição à altitude simulada, tende a promover uma condição alcalose respiratória para compensar a alteração da dinâmica no equilíbrio químico do  $CO_2$  no sistema circulatório.

A facilitação ventilatória pode ser induzida por meio de uma exposição hipóxica intermitente (*IHE*) com uma duração mínima de 90 minutos (Mateika e Sandhu, 2011), ou por uma exposição contínua à altitude simulada ou natural.

### **3.3. Adaptações cardiovasculares**

As adaptações cardiovasculares manifestam-se em dois campos distintos, no morfológico e no fisiológico. No campo morfológico os estudos realizados com animais sugerem que existem adaptações decorrentes de exposições à hipóxia no ventrículo direito (Irlbeck *et al.*, 1997), sendo patente uma hipertrofia secundária à hipertensão pulmonar arterial (Zhao *et al.*, 2001; Ball *et al.*, 2014) e um aumento na dilatação do ventrículo direito (Yet *et al.*, 1999).

Além dos efeitos da hipertensão arterial sobre o ventrículo esquerdo, alguns estudos demonstraram evidências da existência de uma hipertensão arterial sistêmica com repercussões no funcionamento ventrículo direito, promovendo alterações na circulação



pulmonar e, consequentemente, na espessura e função do ventrículo direito (Cuspidi *et al.*, 1991). Por outro lado, o aumento do volume de ejeção do ventrículo direito após a exposição à altitude, indica de uma melhoria da capacidade ventricular máxima e é uma forma de ultrapassar a dificuldade imposta pelo aumento da hipertensão pulmonar que existe durante a hipóxia, sem sobrecarregar o coração (Silva *et al.*, 2002).

Estudos recentes demonstram que indivíduos sedentários evidenciam uma melhoria nos indicadores relacionados com o desempenho cardíaco, como o são, o aumento da pré-carga do ventrículo direito e um aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (Stembridge *et al.*, 2014) e a diminuição do diâmetro ventricular esquerdo no final da sístole ventricular (Liu *et al.*, 1998).

No campo fisiológico, a adaptação decorrente da exposição à altitude manifesta-se pela diminuição da frequência com é estimulado o miocárdio e da diminuição da sua sensibilidade, o que se traduz numa braquicardia (Gregoire *et al.*, 1996) e em uma mudança do controlo da resposta cardiovascular (Butler *et al.*, 1994). Em resultado da mudança da resposta cardiovascular a fração de ejeção encurta e diminui o  $\dot{Q}$  (Favret, Richalet, *et al.*, 2001; Liu, *et al.*, 1998).

Alguns autores reportam uma relação direta entre a braquicardia existente após a exposição hipóxica e a diminuição da  $FC_{\text{máx}}$  que se observa durante a realização de exercício máximo e submáximo ao nível do mar (Humberstone-Gough *et al.*, 2013; Singh *et al.*, 2014), tal como, a redução do volume sistólico (Liu, *et al.*, 1998).

Esta redução da  $FC_{\text{máx}}$  e do volume sistólico deriva da diminuição da densidade e da atividade dos recetores  $\beta$  adrenérgicos e  $\alpha$  adrenérgicos (Favret, Henderson, *et al.*, 2001; Liu, *et al.*, 1998; Favret *et al.*, 2003). De acordo com Favret e Henderson *et al.* (2001) a diminuição de ambos os recetores está ligada ao aumento da atividade dos recetores muscarínicos (M2) no ventrículo, cuja ação, nas células endoteliais, será contribuir para a vasodilatação e o relaxamento da musculatura lisa.

Já a diminuição do  $\dot{Q}$  máximo, após a exposição ou treino em altitude natural ou simulada (Favret, Richalet, *et al.*, 2001), relaciona-se com a alteração dos parâmetros morfológicos do sangue. Essas alterações são induzidas pelo aumento da eritropoiese, que promove a formação de *EPO* pelos rins (Ashenden *et al.*, 2000; Ashenden *et al.*, 2001; Robach, Schmitt, Brugniaux, Nicolet, *et al.*, 2006; Gough *et al.*, 2012; Hamlin, M. *et al.*, 2013; Brugniaux *et al.*, 2006), e pelo aumento do volume sanguíneo (Heinicke *et al.*, 2005). Ambos os fatores implicam o aumento da viscosidade do sangue e que se traduz no

aumento da massa hemoglobínica (Robach *et al.*, 2012; Pichon *et al.*, 2012; Wehrlin *et al.*, 2006), do aumento da concentração de Hb e do hematócrito (Siewierski *et al.*, 2012; Basset *et al.*, 2006; Beidleman, *et al.*, 2006; Li *et al.*, 2004; Casas, *et al.*, 2000).

No entanto, as alterações dos padrões sanguíneos não são consensuais na literatura, muito pelos diferentes procedimentos experimentais existentes (Ashenden *et al.*, 1999). Em estudos que utilizam uma exposição à altitude natural existem melhorias nos indicadores sanguíneos, em altitude simulada o mesmo não acontece, muito pela variabilidade no tempo de exposição e do tipo de hipóxia a que os indivíduos estão expostos.

A diminuição do  $\dot{Q}$  observado após exposição prolongada à altitude também é influenciado pelo aumento pressão arterial (diastólica e sistólica) e pela ativação do SNS que se verifica após exposição prolongada à hipóxia, e relaciona-se com o aumento da concentração de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) no sangue (Calbet, 2003).

Como reflexo da ativação do SNS os parâmetros da *HRV* também se alteram. Em repouso, os estudos reportam um aumento do rácio LF/HF (Chia *et al.*, 2013) e durante o exercício, um aumento do espectro LF (Povea, *et al.*, 2005) e um aumento do desvio padrão dos intervalos entre batimentos (SDNN) (Bernardi *et al.*, 2001).

Estes resultados não apresentam um consenso generalizado entre investigadores. Schmitt *et al.* (2006) referem a existência de um limiar hipóxico a partir do qual existem diferentes adaptações nos componentes do domínio temporal. Residir e treinar acima dos 1200 metros de altitude promove como adaptação uma diminuição do LF/HF, uma diminuição do espectro de LF normalizado (LFnu) e um aumento do espectro de HF normalizado (HFnu), por outro lado, residir e treinar a uma altitude de 1200 metros aumenta todos os componentes espetrais referidos.

Um outro estudo realizado por Schmitt *et al.* (2008) sugere que pernoitar entre os 2500 metros de os 3500 metros e treinar a uma altitude de 1200 metros (Living high+ training low), promove um decréscimo dos componentes espetrais LF e HF e um aumento da potência total do espectro (POT\_TOT). Também Hamlin *et al.* (2011) num protocolo idêntico ao de Schmitt *et al.* (2008), diferindo apenas na intensidade do estímulo (pernoitar a 1650 metros e treinar a 300 metros do nível do mar) observaram um decréscimo do LF/HF.

Estes resultados sugerem que a alteração da atividade cardíaca está muito dependente das adaptações que o SNA sofre em função da exposição à altitude.

### 3.4. Adaptações metabólicas e endócrinas

Os processos de adaptação a uma exposição prolongada à altitude, promovem complexas alterações na homeostasia das funções metabólica e endócrina.

Na componente endócrina existe um aumento das catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) circulantes no sangue (Calbet, 2003), da concentração da hormona de crescimento, do fator de crescimento similar à insulina tipo 1, da concentração de progesterona e uma diminuição da glucose no plasma (Benso *et al.*, 2007).

Por outro lado, Wilber *et al.* (2000) observaram um aumento da concentração de cortisol resultante de uma combinação de uma exposição de cinco semanas a um protocolo de treino em altitude moderada natural e ao progressivo aumento da intensidade e volume de treino.

A componente metabólica é também afetada. Alguns estudos reportaram que existe um aumento do custo metabólico e uma alteração da fonte energética utilizada, o que impõe um maior recrutamento da fonte lipídica (Debevec *et al.*, 2014; Tin'Kov e Aksenov, 2002; Lippl *et al.*, 2010) após a exposição crónica à hipóxia. O estudo de Benso *et al.* (2007) comprova esta tese, uma vez que observaram uma diminuição dos níveis da hormona leptina nos adipócitos após uma exposição em altitude natural. Um dos possíveis efeitos esperados pela exposição à altitude é, por isso, a alteração do índice de massa corporal, um aumento da massa magra e uma diminuição da massa gorda (Chia, *et al.*, 2013; Hagobian, *et al.*, 2006).

Messonier *et al.* (2004) sugerem que a realização de um programa de treino em altitude simulada durante quatro semanas, é um estímulo suficiente para produzir uma modificação no metabolismo energético recrutado, associado a uma redução na concentração de lactato capilar máxima, no exercício com cinco minutos de duração, a uma intensidade de 90% do  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ .

Estas alterações na homeostasia do controlo metabólico relacionam-se com a alteração da regulação do metabolismo da glicólise e da glicogenólise ao nível celular, causada pelo drive do SNS durante a aclimação à altitude e como consequência da redução do  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  em hipóxia (Kayser, 1996).

### 3.5. Efeito da exposição crónica à altitude no consumo máximo de oxigénio e no desempenho desportivo

Um dos principais objetivos que leva os atletas a treinarem em altitude simulada ou natural, é provocar uma melhoria no desempenho desportivo, quer em disciplinas predominantemente aeróbias, quer anaeróbias.

Pode-se medir o desempenho de uma forma direta ou indireta, sendo que, existem diversos indicadores e testes que podemos usar para caracterizar o desempenho:  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ , deteção de limiares ventilatórios e respetivos indicadores ( $\dot{V}O_2$ ,  $FC$  e trabalho produzido), descrição da  $\dot{V}O_{2\text{cin}}$  em testes quadrangulares, potência crítica, capacidade anaeróbia e outros (Bosquet *et al.*, 2002; Davison *et al.*, 2009).

#### 3.5.1. Capacidade aeróbia e consumo máximo de oxigénio

A alteração do  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  após um período de treino ou exposição à altitude (natural ou simulada) não é consensual entre os diversos investigadores. Esta falta de consenso está ligada à discrepância entre os protocolos experimentais dos diversos estudos realizados, nomeadamente, a intensidade do estímulo hipóxico utilizado que varia na sua forma (hipobária vs normobária), no tempo de exposição, na altitude a que é realizado e no tipo de modelo utilizado.

Um estudo de Saunders *et al.* (2013) que colocou atletas de alto rendimento em diversas formas de hipóxia (hipobária simulada, altitude natural e normobária), sob diversos modelos de exposição (LH+TH, *IHE*, *IHT* LH+TL), verificou que todos os atletas que fizeram parte dos grupos LH+TH e LH+TL, melhoraram o  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  e evidenciaram um aumento da massa hemoglobínica total, aspeto que está correlacionado com o aumento do  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ .

De salientar que os estudos que afirmam a existência de uma melhoria do  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  após período de treino em altitude são na sua maioria realizados em altitude natural (Faulkner *et al.*, 1967; Buskirk *et al.*, 1967; Bartscher, *et al.*, 1996; Chapman, 2013; Stray-Gundersen, *et al.*, 2001; Wilhite *et al.*, 2013; Wehrlin e Marti, 2006), outros estudos comprovam, de igual modo, uma melhoria em altitude simulada hipobárica (Li, *et al.*, 2004; Brugniaux, *et al.*, 2006) e em altitude simulada normobárica (Czuba *et al.*, 2011; Kacin *et al.*, 2007; Robertson, *et al.*, 2010; Robach, Schmitt, Brugniaux, Roels, *et al.*, 2006).

Esta melhoria é muito variável e depende do grau de adaptação que cada indivíduo demonstra à exposição à altitude, nomeadamente, indivíduos melhor adaptados (respondedores) apresentam melhorias no  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ , enquanto que indivíduos menos adaptados (não respondedores) podem não evidenciar melhorias no  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  (Chapman *et al.*, 1998). Esta variabilidade pode também estar ligada ao facto de que as respostas hematológicas variam em função do tipo de resposta do indivíduo. Indivíduos respondedores apresentam maior formação da hormona *EPO* em resposta à exposição crónica à altitude, fundamental para estimular a formação de eritrócitos, o que não se verifica em indivíduos não-respondedores (Garvican *et al.*, 2007; Friedmann *et al.*, 2005). Outros estudos, não indicam qualquer alteração no  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  (Bonetti, *et al.*, 2006; Bonetti *et al.*, 2009; Brutsaert *et al.*, 2002; Ingjer e Myhre, 1992; Hendriksen e Meeuwsen, 2003; Rodriguez, *et al.*, 2007; Siebenmann *et al.*, 2012; Ventura, *et al.*, 2003; Humberstone-Gough *et al.*, 2013).

Outros indicadores de avaliação da capacidade aeróbia também melhoram após a exposição à altitude, nomeadamente, durante o exercício progressivo máximo: o  $\dot{V}O_2$ , o trabalho produzido e a concentração de lactato correspondentes ao LV1 (Czuba, *et al.*, 2011) e a potência máxima gerada (Bonetti, *et al.*, 2006; Bonetti, *et al.*, 2009; Burtscher, *et al.*, 1996; Hendriksen e Meeuwsen, 2003).

Durante a realização de esforços submáximos, como é o caso de completar distâncias pré-determinadas no menor tempo possível, verifica-se que existe uma diminuição do tempo necessário para realizar a distância pré-definida (Burtscher *et al.*, 2006; Li, *et al.*, 2004; McLean, *et al.*, 2013; Stray-Gundersen, *et al.*, 2001).

A combinação de diferentes métodos e tipos de altitude também são passíveis de promover uma melhoria no desempenho. O estudo de Saunders *et al.* (2009) verificou melhorias efetivas nos tempos realizados em prova, por corredores, nas distâncias de 800 metros e 15000 metros, após combinar um programa de treino em altitude simulada e altitude natural.

As melhorias no desempenho anaeróbio também são evidentes após um período de exposição à altitude (natural ou simulada). De acordo com alguns autores, verifica-se um aumento na potência média e máxima gerada em esforços de curta duração (até 2 minutos) (Bonetti, *et al.*, 2006; Bonetti, *et al.*, 2009; Hendriksen e Meeuwsen, 2003) e o aumento do *RER* (Hendriksen e Meeuwsen, 2003).

### 3.5.2. Adaptações na cinética do consumo de oxigénio: componente pulmonar e muscular

O fornecimento de  $O_2$  para a musculatura ativa é importante para quantificar o desempenho dos músculos ativos. A perfusão do  $O_2$  para o tecido muscular durante o exercício pode ser medida pela economia, que corresponde ao quociente entre a variação do gasto energético e a variação da potência gerada no tempo (Bassett e Howley, 2000). Após um período de treino em altitude Dufour *et al.* (2006) não observaram alterações nos parâmetros que caracterizam a  $VO_{2cin}$  pulmonar. Por outro lado, Marshall *et al.* (2008) registaram diferenças na  $VO_{2cin}$  muscular, nomeadamente, um aumento dos níveis de  $Hb_{tot}$  no músculo e no cérebro, uma diminuição da taxa de oxigenação (TOI) cerebral e uma diminuição da  $HH_b$  muscular. Segundo os autores, a resposta periférica e central verificada pode ser a razão principal que inibe o aumento do  $\dot{V}O_{2máx}$ .

### 3.5.3. Conclusão

As adaptações induzidas pela exposição a diferentes tipos de altitude e métodos de exposição ou treino são ainda controversas e muito dependentes do estímulo a que os indivíduos são expostos. A falta de concordância sobre a efetividade das adaptações decorrentes da exposição à altitude na melhoria do desempenho desportivo e sobre os métodos e protocolos de treino mais indicados a cada situação, deve-se ao facto de existirem diferentes abordagens metodológicas por parte dos investigadores.

No entanto, é possível concluir que as respostas fisiológicas dependem em primeiro lugar do tipo de resposta que os indivíduos apresentam perante os diferentes estímulos hipóxicos, do protocolo a que são sujeitos (sendo o LH+TL e o LH+TH os mais efetivos na melhoria do desempenho) e da severidade da hipoxemia a que são sujeitos.

## 4. Métodos de treino

Nos nossos dias, a exposição contínua à hipóxia hipobárica ou hipóxia normobárica é utilizada por atletas de várias disciplinas desportivas, desde os desportos individuais aos desportos coletivos e em disciplinas que vão desde o uso predominante do metabolismo aeróbio às disciplinas com componentes mais anaeróbias.

Tradicionalmente, os atletas residem e treinam em altitude natural, método de viver e treinar em altitude (LH+TH), tendo sempre como principal objetivo a melhoria do desempenho ao nível do mar.

Com o avanço da investigação científica foram apontadas algumas deficiências neste tipo de trabalho. Colocava-se em causa que a melhoria da performance dos atletas fosse real, uma vez que a hipóxia hipobárica e as condições adversas que se sentem na altitude natural moderada e na alta altitude reduzem o desempenho em esforços de carácter aeróbio, impedindo a replicação das intensidades e volumes de treino que usualmente se utilizam ao nível do mar. A principal causa apontada é a redução do  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  (Burtscher, *et al.*, 2006; Martin, D. e O'Kroy, 1993; Wehrlin e Hallen, 2006).

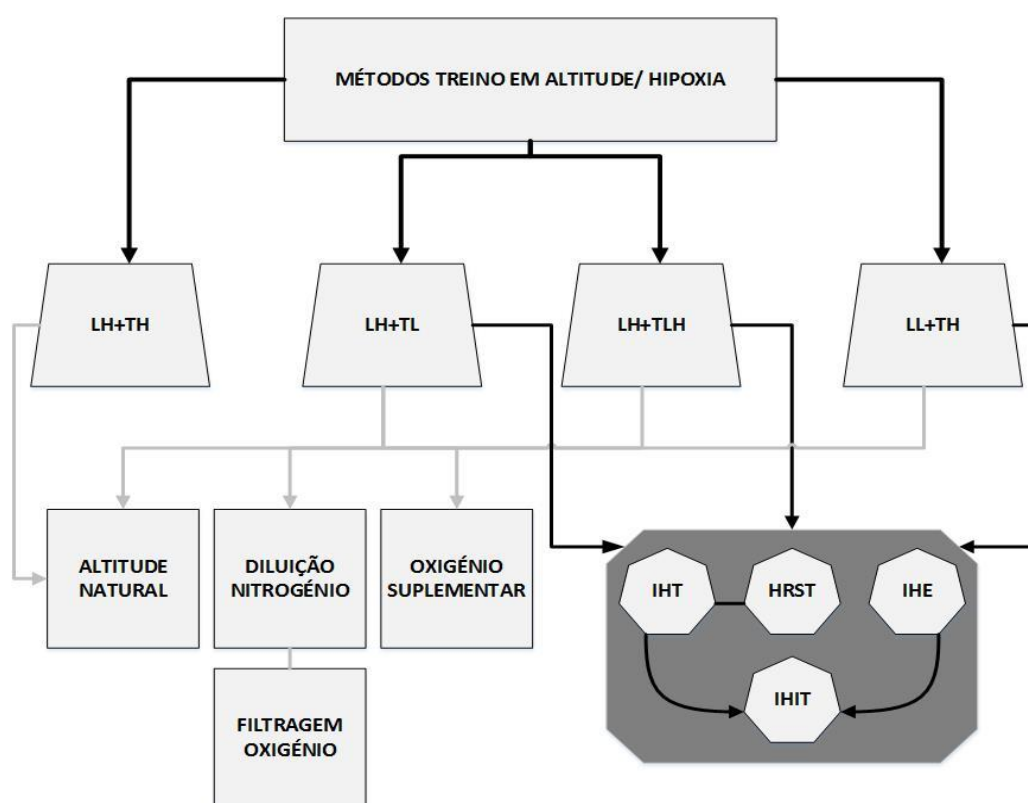


Figura 3- Diferentes métodos de treino em altitude. Modificado a partir de Millet *et al.* (2010).

Legenda: LH+TH=viver e treinar em altitude; LH+TL=viver em altitude e treinar ao nível do mar; LH+TLH=permanecer em altitude e treinar ao nível do mar e em altitude; LL+TH=permanecer ao nível do mar e treinar em altitude; *IHT*= treino intermitente em hipóxia; *IHE*=exposição intermitente à hipóxia; *IHIT*= treino intermitente de alta intensidade em hipóxia intermitente; *HRST*= treino de *sprint* repetido em altitude.

Nos últimos anos têm vindo a emergir uma série de técnicas que visam a exposição e também a reprodução da exposição ao estímulo hipóxico, que são (*vide* figura 3): a abordagem tradicional do LH+TH, o método alternativo sugerido por Levine *et al.* (1997) o LH+TL, ou o método de viver ao nível do mar e treinar em altitude (LL+TH) (Hoppeler e Vogt, 2001; Geiser *et al.*, 2001) por meio das suas quatro variantes, a exposição passiva

intermitente à hipóxia (*IHE*), o treino intermitente em hipóxia (*IHT*), o treino intervalado de alta intensidade em hipóxia intermitente (*IHIT*) e o treino de sprints repetidos em hipóxia (*HRST*).

Cada uma destas abordagens pode ser operacionalizada por diferentes estratégias que visam reproduzir os tipos de exposição citados anteriormente, diferenciando a intensidade do estímulo aplicado, pela manipulação da dose de hipóxia (Roels *et al.*, 2005) e do tempo de exposição (Pedlar *et al.*, 2008).

O modelo LH+TH implica que os atletas vivam e treinem em altitude natural. Neste tipo de hipóxia, as sessões de treino terão como objetivo estimular mais a utilização do metabolismo aeróbio (com uma concentração de lactato na zona das 2 mmol·L<sup>-1</sup>) e serão realizadas a uma altitude moderada, entre os 2000m a 3000m, embora exista ainda a hipótese de realizar esforços de alta intensidade (sprints) até aos 120 segundos, sem que exista uma quebra na performance dos atletas, uma vez que a redução do  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  não afeta o sistema energético anaeróbio (Weyand *et al.*, 1999).

Outra alternativa ao LH+TH tradicional é o método LH+TL, no qual se resolve o problema da diminuição da intensidade de treino (Christoulas *et al.*, 2011; Levine e Stray-Gundersen, 1997). Este método implica que os atletas estejam expostos a mais de oito horas diárias à condição de hipóxia, para provocar alterações nos padrões ventilatórios e no controlo respiratório. Normalmente, os atletas pernitam em altitude (Townsend, *et al.*, 2002) e as sessões de treino dedicadas ao trabalho mais intenso realizam-se ao nível do mar, para que não existam quaisquer efeitos indesejados existentes na altitude natural, tal como, a incapacidade de sustentar as intensidades e volumes que usualmente se praticam ao nível do mar. Estas sessões de treino realizam-se a uma altitude baixa, até aos 1000 metros de altitude (Levine e Stray-Gundersen, 1997; Wilber, 2004).

O método LL+TH implica uma exposição a um estímulo hipóxico intermitente. Os atletas são submetidos a um conjunto de momentos em hipóxia, alternados com momentos em normóxia (Neubauer, 2001), em exercício ou em repouso dependente do método usado (*IHE*, *IHT*, *IHIT* ou *HRST*), com altitudes que variam entre os 2100m e os 4500m e uma duração de 10 a 49 dias.

Nos modelos *IHE*, *IHT* ou *IHIT*, os atletas são expostos a um gás rarefeito (*i.e.*, estímulo hipóxico) durante períodos muito curtos, que variam entre 5 e 7 minutos de exercício ou repouso, alternados com o mesmo período a respirar ar ambiente normal (*i.e.*, F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> 20,9%), como pode ser observado nos estudos citados na tabela 1.



Tabela 1- Desenhos experimentais de estudos com altitude simulada em hipóxia normobárica.

ARTIGOS	TEMPO DE EXPOSIÇÃO				CARACTERIZAÇÃO EXPOSIÇÃO		
	DIAS	SESSÃO (MINUTOS)	TEMPO DIÁRIO (min <sup>-1</sup> )	TEMPO TOTAL (min <sup>-1</sup> )	INTENSIDADE ESTÍMULO	MÉTODO EXPOSIÇÃO	GRAU HIPÓXIA (METROS)
<b>Pedlar <i>et al.</i> (2008)</b>	7	7	75	525	Vel. 2 mmol·L <sup>-1</sup>	<i>IHT/</i> LL-TH	2700
<b>Roels <i>et al.</i> (2007)</b>	15	60 (C)- 2x(3x2m)	60-6	234	60% VO <sub>2máx</sub> (C) 100%PPO(I)	<i>IHT/</i> LL-TH	3000
<b>Roels <i>et al.</i> (2005)</b>	13	6-8x(3- 5x2-3m)	6-32	258	90-100% PPO	<i>IHT/</i> LL-TH	3000
<b>Povea <i>et al.</i> (2005)</b>	13	660-960	660-960	8580-12480	Repouso	<i>IHE/</i> LH-TL	2500-3000
<b>Ainslie <i>et al.</i> (2007)</b>	10	5 (H)/ 5(N)-30 (H)	45 (90)	300	Repouso	<i>IHE/</i> LL-TH	F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> 12%
<b>Foster <i>et al.</i> (2005)</b>	10	5 (H)/ 5(N)-30 (H)	30 (60)	300	Repouso	<i>IHE/</i> LL-TH	2700
<b>Lusina <i>et al.</i> (2006)</b>	10	10(H)/ 10(N)	30 (60)	300	S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> 80%	<i>IHE/</i> LL-TH	n/d
<b>Dufour <i>et al.</i> (2006)</b>	12	2x12-20m	24-40	192	80% VO <sub>2máx</sub>	<i>IHT/</i> LL-TH	3000
<b>Bonetti <i>et al.</i> (2006)</b>	15	5 (H)/ 5(N)	30 (60)	450	S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> -90%-76%	<i>IHT/</i> LL-TH	F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> 12-10%
<b>Brosnan <i>et al.</i> (2000)</b>	2	3x10+6x0, 15	30-3	66	<100 w	<i>IHT/</i> LL-TH	2100
<b>Marshall <i>et al.</i> (2008)</b>	10	7 (H)/ 3(N)	63	630	S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> 80%	<i>IHE/</i> LL-TH	n/d
<b>Wood <i>et al.</i> (2006)</b>	15	6 (H)/ 4(N)	60	900	S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> 90%-70%	<i>IHE/</i> LL-TH	3000-6000

LEGENDA: H- hipóxia; N- normóxia; C- grupo de controlo; *IHT*- treino intermitente em hipóxia; *IHE*- exposição intermitente à hipóxia; LLTH- permanecer ao nível do mar e treinar em altitude; NORMA.- altitude normobárica; S<sub>a</sub>O<sub>2</sub>- saturação arterial de oxigénio;  $\dot{V}O_{2MÁX}$ - consumo máximo de oxigénio.

O modelo *IHE* tem como principal objetivo estimular a aclimatização à altitude, por meio da melhoria do sistema de transporte do O<sub>2</sub>, o que provoca também alterações na atividade do SNS (Lusina *et al.*, 2006) e um aumento da capilarização (Terrados *et al.*, 1988).

O *IHT* tem como principal objetivo aumentar a capacidade de adaptação do tecido muscular e caracteriza-se pela realização de treino intervalado em normóxia (90 a 100% do pico de potência máxima), com uma recuperação passiva em altitude (3000 metros). Normalmente são realizadas 2 sessões por semana, com o objetivo de estimular e

potenciar as adaptações neuromusculares. Pode ser conjugada com o *IHE*, para que possa estimular a hematopoiese durante a recuperação. No modelo *IHIT* o treino e a recuperação são ambos realizados em hipóxia (Roels, *et al.*, 2005).

O *HRST* é uma forma nova de treinar em altitude bastante utilizada. Segundo diversos autores potencia as adaptações do treino de sprints repetidos (*RST*) em normóxia (Serpiello *et al.*, 2011; Spencer *et al.*, 2004; Bishop e Edge, 2005). No *HRST* os esforços têm duração até trinta segundos em intensidade máxima com recuperação incompleta (Faiss, Girard, *et al.*, 2013; Galvin *et al.*, 2013; Faiss, *et al.*, 2014). Os atletas podem treinar na sua máxima capacidade porque este método implica a solicitação do metabolismo anaeróbio.

## **CAPÍTULO 3: METODOLOGIA**

---

## 1. Procedimentos experimentais

### 1.1. Estudo I e II

Com o objetivo de estudar a validade da modelação com apenas uma transição do repouso para o exercício e a reprodutibilidade dos parâmetros da  $\dot{V}O_{2cin}$ , no exercício no domínio pesado em protocolos com diferentes intervalos de repouso, concebeu-se o protocolo experimental representado na figura 4.

Nestes estudos todos os participantes realizaram três sessões de exercício em laboratório ao longo de um período de três semanas, com um intervalo de pelo menos 48 horas entre sessões, segundo os princípios de um ensaio controlado aleatório (só com um grupo), cruzado com medidas repetidas. A primeira visita teve como objetivo a realização de um teste progressivo máximo conforme descrito no ponto 2.3. deste capítulo, com o objetivo de determinar a intensidade do exercício correspondente ao domínio de intensidade pesada ( $40\% \Delta$ ), normalizada a cada indivíduo. Foram determinados o  $\dot{V}O_{2máx}$  e o  $\dot{V}O_2$ , a  $FC$  e a potência correspondentes aos LV1 e LV2.

Nas sessões seguintes foram aplicados os seguintes procedimentos experimentais: Sessão A- duas transições do repouso para exercício no domínio pesado, conforme descrito no ponto 2.5. deste capítulo, com uma pausa (recuperação passiva) de 45 minutos entre cada repetição; Sessão B- dois blocos, com duas transições do repouso para o exercício no domínio pesado, nas quais o repouso entre transições foi de 45 minutos e entre blocos de 105 minutos (*vide* figura 4). A ordem pela qual as sessões foram realizadas foi aleatória. Os parâmetros que caracterizam a  $\dot{V}O_{2cin}$  foram comparados segundo o esquema apresentado na tabela 2 utilizando os métodos estatísticos descritos no ponto 4. deste capítulo.

Tabela 2- Método para comparação do efeito de diferentes intervalos de repouso na repetibilidade dos parâmetros da  $\dot{V}O_{2cin}$

<b><i>Pausa 105 minutos</i></b>	Média Repetição 3 com Repetição 4	$V_s$	Média Repetição 5 com Repetição 6
<b><i>Pausa de 48 horas</i></b>	Média Repetição 1 com Repetição 2	$V_s$	Média Repetição 3 com Repetição 4

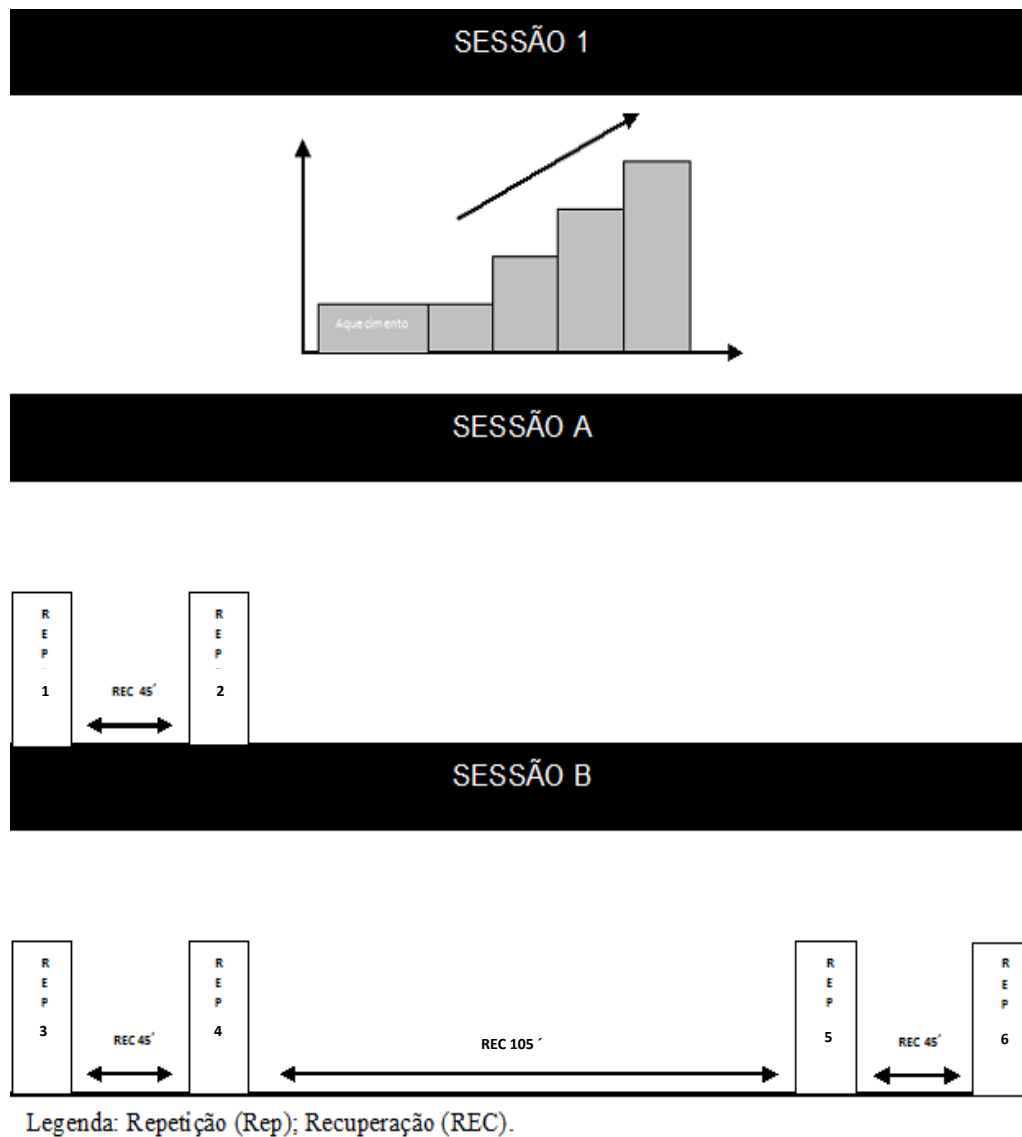


Figura 4- Protocolo experimental do estudo I

Legenda: Repetição (REP), recuperação (REC)

### 1.2. Estudo III

Pretendendo determinar qual o efeito de uma *IHE* prévia ao exercício de carga constante no domínio pesado, nos parâmetros da  $\dot{V}O_{2\text{cin}}$ , efetuou-se o procedimento experimental que consta na figura 5. Como nos estudos descritos anteriormente, os participantes realizaram três sessões de exercício em laboratório, ao longo de três semanas, com um intervalo de pelo menos 48 horas entre sessões, segundo os princípios de um ensaio controlado aleatório (só com um grupo), cruzado com medidas repetidas.

Da mesma forma, a primeira visita teve como objetivo a realização de um teste progressivo máximo conforme descrito no ponto 2.3. deste capítulo, com o objetivo de determinar a intensidade do exercício correspondente ao domínio de intensidade pesada ( $40\% \Delta$ ), normalizada a cada indivíduo. Foram determinados o  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  e o  $\dot{V}O_2$ , a *FC* e a potência correspondentes aos LV1 e LV2.

Na segunda e terceira visitas foi aplicado o protocolo experimental que consta da figura 5, que incluía dois procedimentos distintos, aplicados por ordem aleatória: A) foram realizados dois blocos de duas transições do repouso para o exercício no domínio pesado (correspondente a  $40\% \Delta$ ), em normóxia, um antes e outro após a *IHE* ( $F_iO_2$  11,7%, i.e., 4500 metros). Este procedimento teve uma hora de duração, como descrito no ponto 2.7. deste capítulo. As repetições foram realizadas com uma pausa (recuperação passiva) de 45 minutos entre elas, com o intuito de se evitar o efeito do exercício anterior no domínio pesado (Bailey *et al.*, 2009; Jones *et al.*, 2006). O tempo de repouso da segunda transição para o protocolo de exposição passiva à hipóxia intermitente foi de 15 minutos e do final do protocolo de exposição passiva à hipóxia intermitente para a primeira repetição do bloco pós tratamento foi de 30 minutos. O efeito da *IHE* foi monitorizado por oximetria de pulso, conforme descrito no ponto 2.9. B) O protocolo foi idêntico ao protocolo A), no entanto, dista deste pelo facto de termos aplicado um tratamento placebo em substituição da administração da hipóxia intermitente, já que o ar administrado correspondia a uma  $F_iO_2$  de 20,9% (i.e., nível do mar).

Os parâmetros que caracterizam as  $\dot{V}O_{2\text{cin}}$  e da cinética da ventilação foram calculados a partir da média das duas transições de cada bloco e comparados de acordo com os métodos estatísticos descritos no ponto 4 deste capítulo.

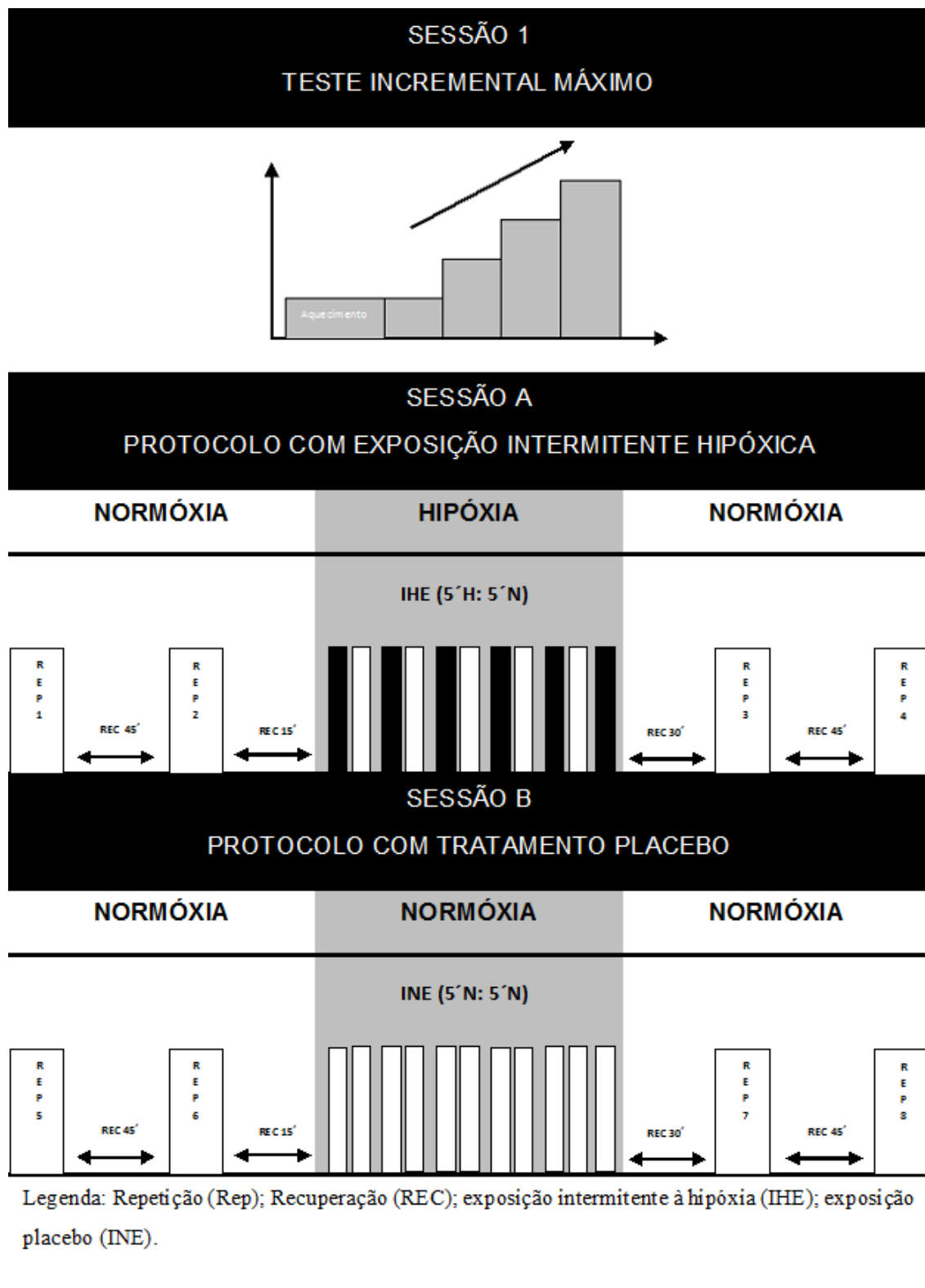


Figura 5- Protocolo experimental do estudo II

Legenda: Repetição (Rep); Recuperação (REC); exposição passiva intermitente à hipóxia (IHE);  
exposição placebo (INE)

### 1.3. Estudo IV

Para determinarmos se a administração de uma hipóxia normobárica, durante o exercício de carga constante no regime de intensidade moderada, é passível de alterar os mecanismos fisiológicos que determinam as respostas cardioventilatórias e metabólicas, desenhou-se um protocolo experimental com duas visitas ao laboratório, com seis horas de intervalo entre ambas.

Na primeira visita ao laboratório foi realizado um teste progressivo máximo, conforme descrito no ponto 2.3. deste capítulo, que teve como objetivo determinar a intensidade do exercício correspondente ao domínio de intensidade moderada (80% do LV1), normalizada a cada indivíduo, e aferir se o exercício no domínio de intensidade severa é passível de induzir um estado hipoxêmico nos atletas. Foram então determinados o  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ , o  $\dot{V}O_2$ , a *FC* e a potência correspondentes aos LV1 e LV2 e a  $S_aO_2$  em todo o protocolo.

Na segunda sessão os participantes realizaram um teste de carga constante no domínio de intensidade moderada, em hipóxia normobárica incremental (*vide* ponto 2.7.), durante o qual foram monitorizadas as variáveis cardioventilatórias, o lactato (*vide* ponto 2.8.), a  $S_aO_2$  (*vide* ponto 2.9.) e a oxigenação do músculo vasto lateral (*vide* ponto 2.10.).

Optou-se por realizar um ensaio controlado simples cego, no qual apenas os investigadores conheciam as condições ambientais de administração da hipóxia incremental em exercício. Foi utilizado como linha de base para comparação dos parâmetros cardiorrespiratórios e de oxigenação arterial e muscular, obtidos com o exercício nas diferentes altitudes simuladas, o exercício realizado em normóxia.

### 1.4. Estudo V

Contemplando o objetivo de determinar se a exposição a uma hipóxia normobárica durante o exercício de carga constante no domínio de intensidade moderado promove alterações na atividade do sistema nervoso autónomo, foi concebido um protocolo que implica a realização de duas visitas ao laboratório, com seis horas de intervalo entre as sessões.

Durante a primeira visita ao laboratório os participantes realizaram um teste progressivo máximo, conforme descrito no ponto 2.3. deste capítulo, com o objetivo de determinar a intensidade do exercício correspondente ao domínio de intensidade moderada (80% do LV1). Durante o teste foi realizada uma análise de gases e monitorizada a frequência cardíaca. Foram determinados  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  e o  $\dot{V}O_2$ , a *FC* e a potência correspondentes aos LV1 e LV2.

Durante a segunda visita ao laboratório os participantes que compõem a amostra realizaram um teste de carga constante em hipóxia incremental, conforme descrito no ponto 2.7. deste capítulo,



onde foram recolhidos dados referentes à *FC* e à variabilidade da frequência cardíaca (*HRV*), conforme o método descrito no ponto 2.4. e 2.11. deste capítulo.

## 2. Materiais e métodos

### 2.1. Caracterização da amostra

As amostras dos estudos I, II, III, IV e V (*vide* tabela 3) foram compostas por atletas do género masculino de nível regional e nacional nas modalidades de triatlo (estudo I, II e III) e de BTT (estudo IV e V), com exame médico desportivo válido. Na tabela 3 apresentam-se os valores médios dos dados demográficos, das horas semanais médias de treino e do  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  de cada grupo.

Todos os sujeitos que constituíram a amostra estavam familiarizados com o treino desportivo e com a avaliação laboratorial, sem contraindicações ou restrições no exame médico desportivo, eram maiores de idade, foram informados por meio de um caderno informativo e oralmente sobre todos os aspetos da investigação (*vide* anexo I) e assinaram o consentimento informado (*vide* anexo II).

Tabela 3- Caracterização da amostra. Os valores expressos são médias (DP).

ESTUDO	N	IDADE (anos)	ALTURA (m)	PESO (kg)	HORAS DE TREINO (Horas/ semana)	$\dot{V}O_{2\text{máx}}$ (L·min <sup>-1</sup> )
I, II e III	8	37(7,34)	176,88(7,34)	73,58(8,38)	14,5 (1,41)	3,84(0,60)
IV e V	20	33(10)	177,05(5,69)	69,68(6,09)	12,6 (1,20)	4,51(0,51)

### 2.2. Dados biométricos

Para a obtenção da massa corporal foi utilizada uma balança (Seca, Alemanha) com os valores a serem apresentados em quilogramas (kg). Com recurso a uma fita métrica, a altura dos atletas foi medida através da distância entre o solo e o ponto anatómico mais elevado (Vértex) em centímetros.

### 2.3. Teste progressivo máximo (*estudo I, II, III, IV e V*)

Os testes progressivos máximos foram realizados nas bicicletas pessoais dos participantes montadas num rolo com resistência magnética (modelo cosmos, Tacx, Holanda) (estudo I, II e III) ou em cicloergómetro (SRM ergómetro, Dinamarca) (estudos IV e V).

O procedimento para a realização do teste progressivo máximo consistiu, inicialmente, em sincronizar no tempo todos os sinais emitidos pelos sensores colocados nos participantes do estudo, nomeadamente, banda para recolha da *FC*, oxímetro de pulso e analisador de gases.

De seguida, os indivíduos sentaram-se no cicloergómetro/ bicicleta para familiarização com os sensores indicados anteriormente e a máscara para recolha de gases (modelo 7930 adulto, Hans Rudolph, Kansas) e lembrou-se todo o procedimento experimental.

Após esta fase inicial os sujeitos realizaram um período de aquecimento de cinco minutos numa potência de 70 watts. De seguida iniciou-se o teste com um aumento da potência para 100 watts (primeiro patamar) seguindo-se, a cada minuto, um aumento da carga de 30 watts até ao limite tolerado por cada sujeito.

Cada um dos sujeitos ajustou a cadência de pedalagem entre as 70 rpm e as 90 rpm e teve que mantê-la durante todo o teste, tal como, a altura do guiador e do selim que foram reproduzidos em sessões posteriores.

Os gases respiratórios foram recolhidos continuamente e analisados por um de dois sistemas de análise de gases “*breath by breath*”: No Estudo I, II e III foi utilizado um sistema Quarkb<sup>2</sup>, Cosmed, Itália e nos estudos III e IV um sistema Metamax 3B, Cortex Biophysik, Leipzig, Germany.

Os dados recolhidos foram então suavizados em médias móveis de dez segundos para obtermos os parâmetros cardiorespiratórios pretendidos.

Os sujeitos foram ainda informados que o teste terminaria em qualquer momento que estes desejassem, ou caso se verificassem os critérios abaixo indicados como critérios de cessação de prova.

Os parâmetros determinados durante o teste progressivo máximo foram os seguintes:  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  e o  $\dot{V}O_2$ , a *FC* e a potências correspondentes aos LV1 e LV2 em todos os estudos e ainda a  $S_aO_2$  no caso do estudo IV (*vide* ponto 2.9.).

#### *Consumo máximo de oxigénio*

Considerou-se, de acordo com Mezzani *et al.* (2012), que o  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  tinha sido atingido, quando os critérios de cessação de prova fossem: A) caso não conseguissem manter a potência alvo em cada patamar; B) pela incapacidade de manter a cadência alvo escolhida; C) pela incapacidade de aumentar os valores do  $\dot{V}O_2$  em 150 ml/min<sup>-1</sup> em resposta ao aumento da potência. O  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  foi calculado como o valor médio mais elevado de um intervalo de 30 segundos, ocorridos antes do final da prova máxima;

D)  $RER > 1,10$ -  $1,15$  E) percepção subjetiva do esforço pela escala de Borg adaptada ( $RPE$ )  $\geq 8$  (numa escala de 10).

#### *Primeiro e segundo limiares ventilatórios*

Considerou-se que os participantes atingiram o LV1, quando se constatou um aumento do  $\dot{V}CO_2$  superior ao aumento do  $\dot{V}O_2$ , identificado graficamente pelo aumento do declive da curva de variação do  $\dot{V}CO_2$  em relação à curva de variação do  $\dot{V}O_2$  (método de “*V slope*”) ou identificado pelo aumento da razão  $\dot{V}E/\dot{V}O_2$  (Mezzani *et al.*, 2009; Mezzani, *et al.*, 2012; Wasserman, *et al.*, 2005; Balady *et al.*, 2010).

Foi considerado que os participantes atingiram o LV2, quando a  $\dot{V}E$  apresentou incrementos superiores aos aumentos dos valores de  $\dot{V}CO_2$ , com o consequente aumento do  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  (Mezzani, *et al.*, 2009; Mezzani, *et al.*, 2012; Wasserman, *et al.*, 2005; Balady, *et al.*, 2010). O LV2 foi confirmado pelo aumento do  $P_{et}O_2$  e do  $P_{et}CO_2$ .

Após fixarmos ambos os limiares ventilatórios no tempo, considerou-se a potência e a  $FC$  correspondentes a cada um dos instantes.

#### *Cálculo da intensidade do exercício*

A normalização da intensidade do exercício para cada indivíduo seguiu os seguintes critérios:

- a) Para os estudos I, II e III em que se pretendia que o exercício fosse realizado no domínio pesado, estabeleceu-se uma potência de 40%  $\Delta$ , ou seja, estabeleceu-se uma potência correspondente à intensidade realizada quando se alcançou um  $\dot{V}O_2$  correspondente ao LV1 +40% da diferença entre o  $\dot{V}O_2$  no LV1 e o  $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$  (% $\Delta$ ), com base nas recomendações de Jones e Poole (2005).
- b) Nos estudos IV e V, em que se pretendia que o exercício fosse realizado no domínio moderado, foi considerada uma carga externa equivalente a 80% potência equivalente à potência atingida no LV1.

#### *Hipoxemia derivada do exercício*

Durante o teste progressivo máximo foi monitorada a  $S_aO_2$  conforme o descrito no ponto 2.9. deste capítulo.

Dempsey e Wagner (1999) propuseram uma classificação da intensidade da HIE em que se consideram três níveis: ligeira ( $S_{aO_2}$ :93-95%), moderada ( $S_{aO_2}$ :89-92%) e severa ( $S_{aO_2} \leq 88\%$ ).

Foram considerados para análise os dados da  $S_{aO_2}$  proveniente do exercício de domínio de intensidade severa.

O cálculo da  $S_{aO_2}$  mínima observada durante o exercício no domínio de intensidade severa foi realizado com base no valor médio mais elevado de um intervalo de 30 segundos ocorrido no momento em que os participantes atingiram o  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ .

#### **2.4. Frequência cardíaca (*estudo III, IV*)**

A *FC* foi medida com recurso ao cardiofrequencímetro polar® série S810 por telemetria.

Os dados foram de seguida enviados para uma folha de cálculo excel com recurso ao respetivo *software* (“*Polar Precision Performance™ Software*”), na forma de médias móveis de 10 s, de modo a concatenar a *FC* com as restantes variáveis.

No estudo III considerou-se a média dos dados entre o segundo e o quinto minuto de exercício, provenientes de cada transição. Para o estudo IV considerou-se a média dos valores entre o segundo e quarto minuto de exercício, de modo a excluirmos o efeito de cada transição entre patamares hipóxicos.

#### **2.5. Teste retangular (*estudo I, II e III*)**

As transições do repouso para o exercício no domínio pesado foram realizadas nas bicicletas pessoais dos participantes montadas num rolo com resistência magnética (Tacx, modelo cosmos, Holanda) que nos permite controlar a potência gerada e a cadência de pedalagem.

Foi completado um protocolo retangular com transição realizada a partir do repouso para o exercício no domínio pesado ( $40\%\Delta$ ) com uma duração de seis minutos.

O procedimento para a realização do teste retangular consistiu, inicialmente, em sincronizar no tempo todos os sinais emitidos pelos sensores colocados nos participantes do estudo, nomeadamente, banda para recolha da *FC* e analisador de gases. Seguidamente, colocaram-se os indivíduos sentados nas bicicletas para familiarização com os sensores indicados anteriormente e a máscara para recolha de gases (Hans Rudolph, modelo 7930 adulto, Kansas) e relembrou-se todo o procedimento experimental.

Os participantes passaram o mais rapidamente possível do repouso para uma cadência de pedalagem entre as 70 rpm e as 90 rpm de forma a alcançarem a potência correspondente a 40%Δ, que tiveram que manter durante todo o teste, tal como, a altura do guiador e do selim conforme o determinado no teste progressivo máximo.

Os gases respiratórios foram recolhidos continuamente e analisados “*breath by breath*” por um sistema portátil Quarkb<sup>2</sup> (Cosmed, Itália).

Os dados recolhidos foram então agrupados em médias móveis de dez segundos.

### 2.5.1. Procedimento para cálculo da cinética do consumo de oxigénio (*estudos I, II e III*)

Os dados de cada transição foram inicialmente limpos por exclusão de valores que distavam mais do que três desvios padrão da média local. No estudo I estes dados foram tratados da seguinte maneira: (1) interpolados segundo a segundo e alinhados no tempo, de seguida suavizados para modelar apenas uma transição de exercício de carga constante e (2) os dados provenientes de duas transições foram alinhados no tempo, interpolados em valores de um segundo e agrupados em valores médios e suavizados para se obter apenas uma série representativa para o momento de análise.

Nos estudos II e III as  $\dot{V}O_{2cin}$  foram sempre moduladas a partir dos dados obtidos com duas transições.

Para remover a influência da fase cardiodinâmica sobre a resposta de  $O_2$  subsequente, foram removidos os primeiros vinte segundos dos dados em análise (Borrani *et al.*, 2001).

$$\dot{V}O_2(t) = \begin{cases} \dot{V}O_{2base} & \text{para } t < td_p \\ \dot{V}O_{2base} + Amp_p(1 - e^{-(t-td_p)/\tau_p}) & \text{para } td_p \leq t < td_{cl} \text{ (componente primária)} \\ \dot{V}O_{2base} + Amp_p(1 - e^{-(t-td_p)/\tau_p}) + Amp_{cl}(1 - e^{-i(t-td_{cl})/\tau_{cl}}) & \text{para } t \geq td_{cl} \text{ (componente lenta),} \end{cases}$$

onde o  $\dot{V}O_{2(t)}$  representa o  $\dot{V}O_2$  relativo num dado momento,  $\dot{V}O_{2base}$  representa o  $\dot{V}O_2$  em repouso (que foi calculado como o valor médio de  $\dot{V}O_2$  dos primeiros trinta segundos do último minuto antes do início do exercício),  $td_p$ ,  $\tau_p$ ,  $Amp_p$  representam efetivamente o tempo de atraso, a constante de tempo e a amplitude da fase primária e o  $td_{cl}$ ,  $\tau_{cl}$ ,  $Amp_{cl}$  representam os parâmetros equivalentes para a componente lenta.

Como o valor da assíntota da segunda função pode não ser necessariamente alcançado no final do exercício, a amplitude do  $\dot{V}O_2$  foi definida como:

$$A'_{mpcl} = Ampcl(1 - e^{-\left(\frac{(te - tdcl)}{\tau_{cl}}\right)}),$$

onde  $te$  representa o tempo no final do exercício (Borrani, *et al.*, 2001). Os parâmetros da  $VO_{2cin}$  foram calculados através de um procedimento iterativo, minimizando a soma da média dos quadrados das diferenças entre os valores modelados e os valores mensurados.

#### *Cálculo do déficit de oxigénio*

O Déficit de  $O_2$  é considerado pela área compreendida entre a curva de resposta da componente rápida e a assíntota da componente rápida (Billat, *et al.*, 2003) de acordo com a equação 6:

$$DO_2 = (A_{mpp} \times TD_p) + (A_{mpp} \times \tau_p),$$

onde o  $DO_2$  representa o déficit de  $O_2$ , a  $A_{mpp}$  é a assíntota da amplitude da componente rápida, o  $t_p$  é a constante em tempo da componente rápida e o  $TD_p$  o atraso temporal desde o início do exercício.

#### **2.5.2. Procedimento para cálculo da cinética ventilatória (estudo III)**

Os dados referentes à  $\dot{V}E$  de cada transição foram inicialmente limpos para exclusão de valores que distavam mais do que três desvios padrão da média local. Em seguida interpolou-se a  $\dot{V}E$  das duas transições em valores de um segundo, alinhados no tempo e agrupados em valores médios no sentido de se obter ainda apenas um conjunto de dados relativo às duas transições realizadas. Para remover a influência da fase cardiodinâmica sobre a resposta de  $\dot{V}E$  subsequente, foram removidos os primeiros vinte segundos da  $\dot{V}E$  em análise.

A  $\dot{V}E$  foi modelada de acordo com a equação monoexponencial:

$$\dot{V}E(t) = \begin{cases} \dot{V}E_{base} & \text{para } t < \dot{V}Etd \\ \dot{V}E_{base} + \dot{V}EAmp(1 - e^{-(t - \dot{V}Etd)/\dot{V}E\tau}) & \text{para } \dot{V}Etd \leq t \text{ (componente primária)} \end{cases},$$

onde o  $\dot{V}E_{(t)}$  representa o  $\dot{V}E$  relativo num dado momento,  $\dot{V}E_{base}$  representa o  $\dot{V}E$  em repouso (que foi calculado como o valor médio da  $\dot{V}E$  dos primeiros trinta segundos do último minuto antes do início do exercício),  $\dot{V}Etd$ ,  $\dot{V}E\tau$ ,  $\dot{V}EAmp$  representam o tempo de atraso, a constante de tempo e a amplitude, respetivamente.

## 2.6. Teste de carga constante no domínio de intensidade moderada em hipóxia incremental (*estudo IV, V*)

O teste de carga constante foi realizado em cicloergómetro (SRM ergómetro, Dinamarca) com análise de gases e monitorização da *FC*, da saturação de oxigénio arterial, da oxigenação muscular e da *RPE*.

A análise de gases durante o teste foi realizada mediante a utilização do sistema Metamax 3B, Cortex Biophysik, Leipzig, Germany, que permitiu uma leitura instantânea da  $P_iO_2$  do ar ambiental e assim ajustar os dados que derivam deste equipamento à  $F_iO_2$  correta.

Este teste foi composto por sete fases (*vide* figura 6):

- Fase 1: Antes do início de cada teste foi lembrado a cada sujeito os seguintes pontos:

- a) O protocolo experimental e a cadência de pedalagem que cada indivíduo teria que manter ao longo do teste;
- b) Quais os critérios para que o teste fosse interrompido, nomeadamente, por opção dos investigadores, quando o sujeito não conseguisse manter a cadência desejada, ou por descida abrupta da  $S_aO_2$  abaixo dos 73%, e/ou por iniciativa do próprio, caso entendesse que não podia continuar, fosse por fadiga, ou por sentir algum sintoma relacionado com o mal agudo de montanha (MAM). Os sintomas referentes ao MAM foram enumerados para que o sujeito os identificasse durante o teste.

De seguida os indivíduos foram colocados sentados no cicloergómetro para familiarização com os sensores, nomeadamente, banda da *FC*, oxímetro de pulso, oxímetro tecidual e máscara para recolha de gases (Hans Rudolph modelo 7930 adulto, Kansas) conectada ao sistema de inalação de gases descrito na figura 8 e voltou a explicar-se todo o procedimento experimental. Depois recolhemos uma linha base para os parâmetros cardiorespiratórios,  $S_aO_2$  e oxigenação muscular em repouso durante três minutos;

- Fase 2: aquecimento com o cicloergómetro numa potência de 70 watts. Os atletas foram instruídos a manter uma cadência livre e numa desmultiplicação a gosto, sempre com o objetivo de manter a potência alvo. Esta fase teve uma duração de três minutos;

- Fases 3, 4, 5 e 6: seguidamente cada participante foi instruído a utilizar a cadência correspondente a 80% da potência do seu LV1 obtida a partir do teste progressivo máximo. A cada seis minutos (com o intuito de obter uma estabilização nos diversos sinais recebidos) a  $F_iO_2$  foi alterada pela seguinte ordem 20,9 % 17,3 %/ 15,3 %/ 13,5 % (*i.e.*, nível do mar, 1500 metros, 2500 metros, 3500 metros). Nos 30 s finais de cada patamar hipóxico foi solicitado aos participantes que assinalassem

com o dedo o valor da *RPE* que era apresentada num cartão, sendo este registado pelos investigadores. A duração total do exercício foi de 24 minutos.

- Fase 7: findo o protocolo os atletas foram instruídos a ficarem sentados na bicicleta em repouso, durante cinco minutos a fim de recolhermos os sinais correspondentes à fase de recuperação.

Uma vez que a potência gerada pelo cicloergómetro está dependente da cadência executada pelo atleta, a realização do exercício com recurso ao cicloergómetro SRM, (Colónia, Alemanha) permitiu a monitorização contínua da cadência e da potência com recurso ao *software* da SRM instalado num PC, cujo monitor estava sob o campo de visão dos atletas, durante o decurso de todo o teste, para que estes pudessem realizar qualquer ajuste que achassem necessário para a manutenção da potência alvo.

Para eliminarmos o efeito das transições para os diferentes níveis de hipóxia, no momento de tratarmos as séries temporais, apenas considerámos os últimos dois minutos de cada patamar hipóxico.

Os dados recolhidos (cardiorespiratórios, oximetria de pulso e tecidual) foram então suavizados em médias móveis de dez segundos, concatenados no tempo num ficheiro excel. Os dados foram então tratados com recurso aos métodos estatísticos descritos no ponto 5 deste capítulo.

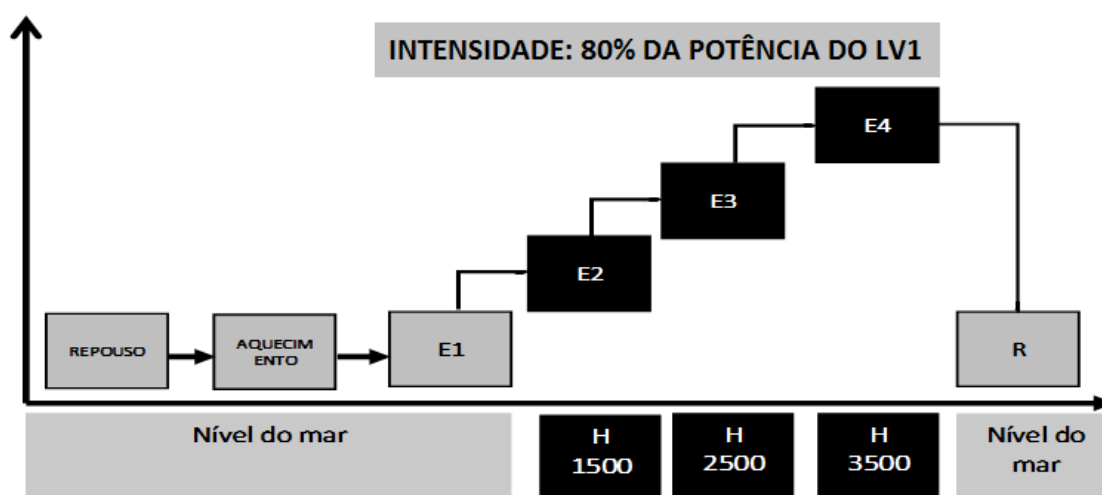


Figura 6- Protocolo experimental dos estudos IV e V

Legenda: Repouso (R), exercício em hipóxia (H), Exercício (E)



*Eficiência*

Durante a realização do teste de carga constante foi avaliada a eficiência durante as transições para os diferentes patamares. Jobson *et al.* (2012) sugerem que a eficiência é um fator determinante na análise do desempenho no ciclismo.

A eficiência é definida como a razão entre o trabalho gerado e o custo metabólico do exercício, ou seja, o  $\dot{V}O_2$  (Joyner e Coyle, 2008).

Desta forma o cálculo da eficiência foi realizado com recurso à seguinte equação (Hopker *et al.*, 2010):

$$EFICIÊNCIA = \frac{Potência}{\dot{V}O_2} \times 100$$

Foram registadas as potências geradas pelo cicloergómetro e reproduzidas com médias móveis de 10 s. Para o cálculo da potência realizada considerou-se o valor médio da potência gerada no último minuto de cada patamar.

**2.7. Exposição hipóxica (estudo III, IV, V)***Em repouso*

No estudo III (*vide* figura 7) foi realizada uma exposição intermitente a uma condição de hipóxia normobárica correspondente a 4500 metros ( $F_{iO_2}$  de 11,7%) entre a realização de dois blocos de exercício. A mistura gasosa foi administrada através de uma máscara facial (Hans Rudolph Inc. Kansas City, MO, USA, modelo 7930 de adulto) e produzida por um hipoxicador com um sistema de filtragem de  $O_2$  (Higher Peak, USA, modelo Mag-10) ligado em série a dois sacos de Douglas de 120 L cada. A concentração de  $O_2$  no ar do circuito de inspiração foi monitorizada com recurso a um oxímetro ambiental (Oxycheq ExpeditionX, Florida, USA) colocado na saída do hipoxicador durante todo o teste. O gás foi administrado com o indivíduo sentado numa cadeira e alternando períodos de 5 minutos de ar hipóxico com 5 minutos de ar normóxico.

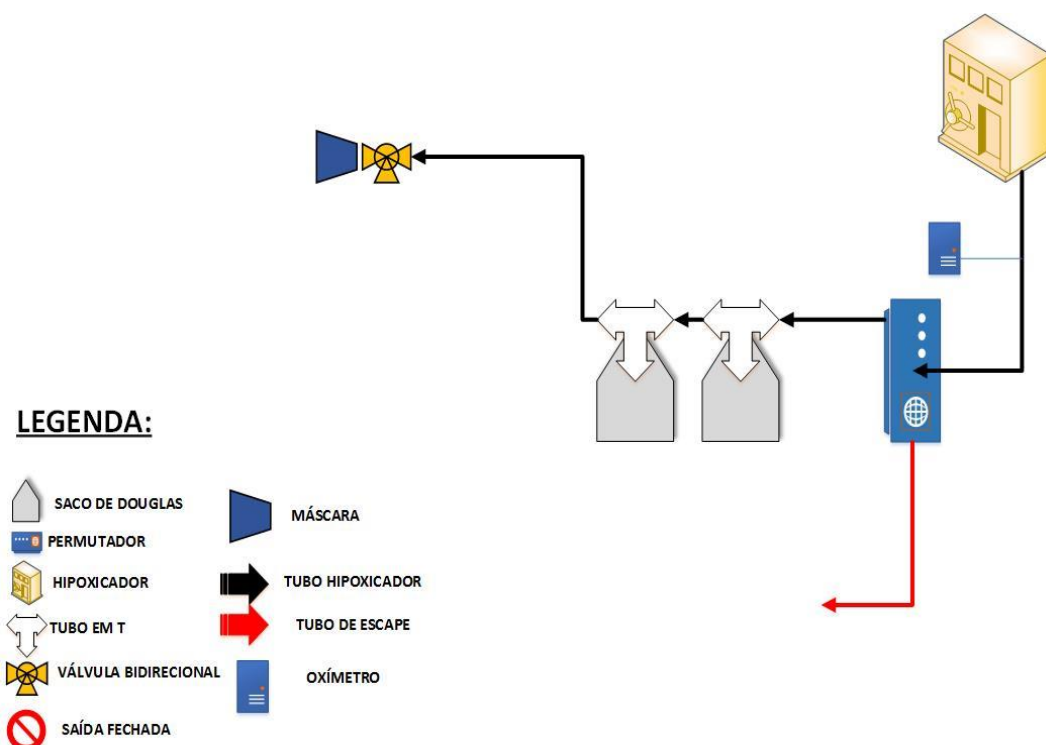


Figura 7- Sistema de admissão hipóxica para a hipóxia intermitente

### *Em exercício*

O procedimento de administração do gás hipóxico, nos estudos IV e V, para o exercício em hipóxia (*vide* figura 8) foi o seguinte: a mistura gasosa foi administrada por meio de um hipoxicador com recurso a um sistema de filtragem de O<sub>2</sub> (Higher Peak, USA, modelo Mag-10) ligado a um permutador de ar com uma entrada a partir do hipoxicador e quatro saídas, uma de escape e outras três com saídas que, por sua vez, estavam ligadas a três sistemas de administração hipóxica; cada sistema previamente cheio com uma mistura gasosa equivalente às altitudes de 1500 metros (F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> de 17,3%, baixa altitude), 2500 metros (F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> de 15,3%, altitude moderada) e 3500 metros (F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> de 13,5%, altitude elevada). Cada sistema de administração hipóxica era composto por 3 sacos de Douglas (120 litros cada) ligados entre si em série. A ligação aos diferentes sistemas hipóxicos foi realizada mediante a ligação do tubo de saída de cada sistema a um tubo respiratório de maior diâmetro para facilitar a inspiração do gás. Este tubo estava ligado ao lado inspiratório de uma válvula respiratória de 2 vias, tamanho médio (Hans Rudolph Inc. Kansas City, MO, USA, série 2600), que por sua vez estava conectada à turbina do analisador de gases (Metamax 3B, Cortex Biophysik, Leipzig, Germany) e esta à máscara (Hans Rudolph Inc. Kansas City, MO, USA, modelo 7930 de adulto). As transições entre

altitudes simuladas foram realizadas manualmente por um dos investigadores, pela inserção do tubo que provinha dos diferentes sistemas de altitude na válvula respiratória colocada na máscara. Durante todo o teste o hipoxicador foi colocado numa posição em que os atletas não identificassem o gás inspirado. A normóxia, de igual modo, foi realizada com a máscara inserida na cara dos indivíduos, ligada ao tubo de maior calibre sem que este estivesse ligado aos sistemas hipóxicos para que não fosse identificado o estado de normóxia.

Todas as medições efetuadas durante os estudos foram realizadas em normobária.

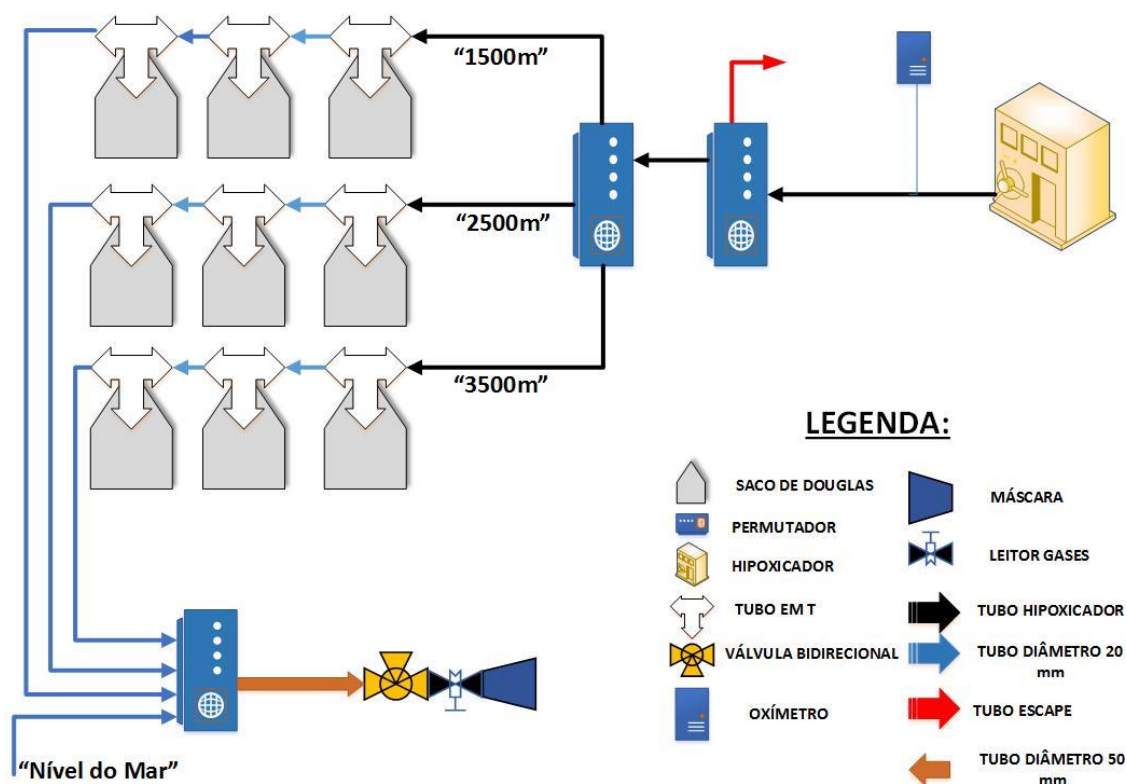


Figura 8- Sistema de administração de hipóxia em exercício

## 2.8. Lactato sanguíneo (*estudo IV*)

Durante o estudo IV o lactato sanguíneo foi doseado nos 30 segundos finais de cada patamar, a partir de 20 µl de sangue capilar retirado do dedo indicador. Para tal utilizaram-se fitas Arkrey Pro Test Strip e um analisador portátil de lactato de marca Lactate Pro LT-1710 (LP, Arkray KDK, Japan).

## 2.9. Oximetria de pulso (*estudo III, IV*)

Oximetria de onda de pulso é uma medição não invasiva da saturação de O<sub>2</sub> da Hb no plexo arteriovenoso de um tecido metabolicamente pouco ativo, como o lóbulo da orelha ou a extremidade do dedo. Desta forma, a medição indica valores próximos da S<sub>a</sub>O<sub>2</sub>.

No estudo III a S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> em repouso, foi monitorizada com recurso a um oxímetro de pulso CMS 50F (Contec, China), validado para o efeito (Beckert *et al.*, 2012), por meio de um sensor colocado no dedo indicador. Posteriormente os dados foram retirados do oxímetro para o PC por meio do “*Software S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> Review*” (Contec, China) e tratados com recurso ao *software* excel.

Durante o exercício realizado no estudo IV a S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> foi monitorada com recurso a um oxímetro WristOx<sub>2</sub>, modelo 3150 (Nonin medical Inc., Plymouth, Estados Unidos), com um sensor colocado no lóbulo da orelha.

Em ambos os estudos os dados da oximetria de pulso foram recolhidos continuamente para depois serem suavizados e reproduzidos em médias móveis de dez segundos, de modo a reduzir o erro das séries temporais. Foram considerados para tratamento, os dados que ficavam dentro do intervalo de tempo entre o segundo e o quinto minuto, de cada um dos patamares de exercício, de forma a retirarmos o efeito das transições hipóxicas.

A linha de base da S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> durante o teste progressivo máximo e no teste de carga constante foi calculada com base na média obtida a partir dos valores do período de repouso em cada um dos testes.

## 2.10. Oximetria tecidual local (*estudo IV*)

Para a determinação direta da oximetria tecidual foi utilizada a técnica não invasiva *NIRS*, com um equipamento da marca Nimo (Nirox srl, Brescia, Itália), equipado com uma sonda ótica para o músculo.

Os dados da oximetria tecidual foram recolhidos continuamente com recurso a uma sonda ótica colocada no músculo vasto medial e coberta por uma ligadura elástica enrolada em volta do músculo, para impedir que o sensor se deslocasse do local em que tinha sido colocado e para evitar o contato do sensor com a luz ambiental e assim poder evitar algum tipo de ruído nos dados emitidos pelo equipamento. Os dados foram então suavizados e reproduzidos em médias móveis de dez segundos.

A técnica *NIRS* permite a medição quantitativa, não-invasiva e em tempo real das concentrações absolutas da hemoglobina (Hb) e mioglobina (Mb) oxigenada e não oxigenada ao nível dos tecidos, em particular no tecido muscular (Ferrari, *et al.*, 2011).

Por uma questão de simplicidade, ao valor de concentração lido pelo equipamento *NIRS*, que se refere à soma dos sinais da Hb e Mb, iremos designar apenas como concentração de Hb<sub>nirs</sub>.

Esta técnica baseia-se nas diferentes características de absorção e dispersão da luz no comprimento de onda do infravermelho-próximo dos componentes moleculares de um tecido biológico, nomeadamente, das diferentes formas do grupo heme (HHb, O<sub>2</sub>Hb, Mb) e no citocromo oxidase C mitocondrial (Maud e Foster, 2006).

A luz emitida pelo emissor neste intervalo do espectro eletromagnético tem maior penetração nos tecidos do que a luz normal, atravessando a pele e gordura subcutânea com uma dispersão e absorção mínima da luz no infravermelho próximo, no entanto, ao chegar ao tecido muscular irá dispersar e ser parcialmente absorvida.

A luz retornará ao detetor e é usada para medir valores de oxigenação e desoxigenação da Hb<sub>nirs</sub> no tecido muscular (Maud e Foster, 2006).

No corpo humano as células musculares são os principais consumidores de O<sub>2</sub>. O processo de conversão de energia química em mecânica implica uma alteração no metabolismo oxidativo, estando o  $\dot{V}O_2$  local dependente da capacidade extração de oxigénio por parte das células musculares, a partir da circulação na sua vizinhança (Ozyener, 2002).

Desde os anos 80 que a técnica *NIRS* é utilizada para caracterizar a resposta do metabolismo oxidativo no músculo, em repouso e em exercício (Ferrari, *et al.*, 2011). Na atualidade também é usada para monitorar as alterações provocadas pelo treino (Maud e Foster, 2006).

Os dados provenientes do *NIRS* ilustram o equilíbrio dinâmico entre o fluxo de entrada e de saída de O<sub>2</sub> e o  $\dot{V}O_2$  nas células musculares, o que permite uma leitura não invasiva da extração de oxigénio na microcirculação (Ferreira *et al.*, 2005).

Alguns dos indicadores mais utilizados para monitorizar o comportamento oxidativo do músculo em diferentes formas de exercício são: a taxa de desoxigenação muscular no início do exercício (Belardinelli, Barstow, *et al.*, 1995b, 1995a; Belardinelli, Georgiou, *et al.*, 1995) e a taxa de oxigenação do tecido muscular (Maud e Foster, 2006), ambos obtidos a partir da variação das concentrações absolutas de O<sub>2</sub>Hb, HHb e da Hb<sub>tot</sub> (DeLorey, *et al.*, 2003).

### 2.11. Variabilidade da frequência cardíaca (*estudo V*)

No estudo V, durante o teste de carga constante em hipóxia incremental, a HRV foi medida recorrendo a um cardiofrequencímetro Polar® série S810, em modo “R-R” e recorrendo ao *software* específico “*Polar Precision Performance™ Software*”.

As séries temporais referentes a cada patamar do teste de carga constante em hipóxia, foram tratados com recurso ao *software* Kubios HRV (versão 2.2, Finlândia), com vista à obtenção dos valores referentes aos parâmetros da HRV no domínio temporal e no domínio das frequências (Electrophysiology, 1996). Após a colocação das séries temporais no *software*, foram utilizadas várias ferramentas do programa que nos permitiram diminuir o erro sistemático proveniente do equipamento de medição, por interpolação linear. As séries temporais foram suavizadas (*i.e.*, *artifact correction* e *remove trend components*) conforme descrito no manual de usuário do *software*. Foi usado um nível médio para as correções e a função *smoothing prior* para a suavização dos dados. De seguida com recurso a outra função do *software* (*i.e.*, *sample analysis*) foram selecionados os dados entre o minuto dois e cinco das séries temporais, de cada um dos patamares hipóxicos sendo, por isso, excluídos o início do exercício e o último minuto de exercício, correspondentes à transição dos patamares hipóxicos.

#### *Domínio do tempo*

As variáveis no domínio temporal foram obtidas a partir de diferentes métodos estatísticos com origem na medição da duração dos intervalos de tempo transcorrido entre cada complexo QRS (mais especificamente entre o ponto R dos complexos (R-R)) e suas diferenças, e da FC num determinado período da série temporal (Electrophysiology, 1996).

Dividimos as medidas no domínio tempo em métodos estatísticos e geométricos, conforme o descrito na posição conjunta da sociedade europeia de cardiologia e sociedade Americana de eletrofisiologia (1996). No entanto, aglomerámos nas medidas de domínio temporal os métodos não-lineares, uma vez que estas têm como base para o seu cálculo os valores correspondentes às variações no tempo entre os intervalos R-R. Como indicadores não lineares, considerou-se a entropia e o Poincaré Plot.

Na entropia foram quantificadas a ApEN e a SampEN. Quanto ao Poincaré Plot, realizou-se uma análise qualitativa da elipse (método geométrico) e uma análise quantitativa do SD1 e do SD2.

Com base nas variações do SD1 e SD2 e como forma de ilustrar as alterações do SNS, calculou-se também a razão entre o SD1 e SD2 (SD1/SD2), uma vez que este indicador apresenta uma relação com o LF/HF (Hsu, *et al.*, 2012).

Segundo Naranjo *et al.* (2014), os parâmetros SD1 e SD2 podem sofrer alterações idênticas e não diferenciar a ação da atividade simpática ou parassimpática, o que torna a interpretação dos dados pouco clara. Deste modo, considerámos dois indicadores alternativos propostos por Naranjo *et al.* (2014) que nos permitem aferir com maior acuidade o papel de ambos os sistemas (SNP e SNS), o índice de *stress* (IS) e a razão simpático-parassimpático (RSP) (vide tabela 4).

De acordo com Aubert *et al.* (2003) por vezes as medidas no domínio do tempo não conseguem discriminar a atividade dos dois subsistemas do SNA, o que é uma limitação. De acordo com a literatura e para obtermos uma maior acuidade dos dados, procedemos à normalização de vários indicadores provenientes dos métodos estatísticos lineares, (rMSSD e SDNN) (Plews *et al.*, 2013; Electrophysiology, 1996), e dos métodos não lineares, nomeadamente, os eixos SD1 e SD2 do Poincaré Plot. A normalização de ambos os eixos do Poincaré Plot efetuou-se com recurso ao valor médio correspondente ao comprimento dos intervalos *R-R*, calculado pelo produto entre a razão do parâmetro (SD1 ou SD2) e o comprimento médio dos intervalos *R-R*, por 1000 (vide tabela 4) (Tullpo *et al.*, 1998).

Tabela 4- Métodos no domínio do tempo para análise da variabilidade da frequência cardíaca

Medida	Abreviatura	Fonte	Equação
<b>Métodos lineares</b>			
Linha base dos histogramas dos intervalos <i>R-R</i>	TINN	Electrophysiology (1996)	
Média da duração dos intervalos de tempo que transcorre entre dois batimentos cardíacos	<i>R-R</i> média	Electrophysiology (1996)	
Média da frequência cardíaca	<i>FC</i> média	Electrophysiology (1996)	
O desvio padrão dos intervalos entre batimentos	SDNN	Electrophysiology (1996)	
Normalização do desvio padrão da média dos intervalos entre batimentos	SDNNn	Electrophysiology (1996)	$(SDNN \div RR) \times 1000$
Raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos <i>R-R</i> normais adjacentes ao quadrado	rMSSD	Electrophysiology (1996)	

Logaritmo natural da raiz quadrada das diferenças entre a média dos intervalos da variação entre o tempo que decorre o intervalo R-R	Ln rMSSD	Stanley <i>et al.</i> (2015) Plews <i>et al.</i> (2013)	LnrMSSD
Normalização da raiz quadrada das diferenças entre a média dos intervalos da variação entre o tempo que decorre o intervalo R-R	rMSSDn	Stanley <i>et al.</i> (2015) Plews <i>et al.</i> (2013)	LnrMSSDx20/20
Normalização do logaritmo natural da raiz quadrada das diferenças entre a média dos intervalos da variação entre o tempo que decorre o intervalo R-R, para os R-R	Ln rMSSD/R-R	Stanley <i>et al.</i> (2015) Plews <i>et al.</i> (2013)	
Número sucessivo de intervalos R-R que diferem mais de 50 ms	NN50	Electrophysiology (1996)	
Valor percentual do número sucessivo de intervalos R-R que diferem mais de 50 ms	pNN50	Electrophysiology (1996)	
<b>Métodos Não lineares</b>			
Entropia aproximada	ApEN	Electrophysiology (1996)	
Entropia da amostra	SampEN	Electrophysiology (1996)	
Eixo de curta duração do Poincaré Plot	SD1	Tullpo <i>et al.</i> (1998)	
Eixo de longa duração do Poincaré Plot	SD2	Tullpo <i>et al.</i> (1998)	
Eixo de curta duração do Poincaré Plot normalizado	SD1n	Tullpo <i>et al.</i> (1998)	$SD1n = (SD1 \div R-R) \times 1000$
Eixo de longa duração do Poincaré Plot normalizado	SD2n	Tullpo <i>et al.</i> (1998)	$SD2n = (SD2 \div R-R) \times 1000$
Razão entre eixos de curta e longa duração do Poincaré Plot	SD1/SD2	Naranjo <i>et al.</i> (2015)	SD1/SD2
Índices de stress	IS	Naranjo <i>et al.</i> (2015)	$IS = 1000 \times 1 \div SD2$
Razão parasimpático	IS/PS	Naranjo <i>et al.</i> (2015)	IS/SD1

### *Domínio da frequência*

Por definição, as análises espectrais decompõem qualquer tipo de sinal que esteja dependente de uma escala temporal, seja ele constante, estacionário ou flutuante, em componentes sinusoidais. Estas componentes concedem um traçado da potência de cada componente com a função da sua frequência e computação da sua potência, em regiões de frequências delimitadas (Aubert, *et al.*, 2003).



A análise da potência do espectro foi realizada com recurso à transformada rápida de Fourier (Aubert, *et al.*, 2003), tendo sido utilizadas três faixas de frequências dominantes: a alta frequência (HF: 0,15 a 0,40 Hz), modulada pelo *SNP* e com uma ligação direta à frequência respiratória; a baixa frequência (LF: 0,04 a 0,15 Hz) e a frequência muito baixa (VLF: 0,01 a 0,04 Hz), moduladas tanto pelo *SNS* como pelo *SNP*.

Cada um destes componentes espectrais tem um significado fisiológico diferenciado: o componente espectral de HF é influenciado pela respiração (Melo *et al.*, 2005) e traduz a ação do nervo vago, que é uma via eferente do *SNP* (Takase *et al.*, 2002); o componente espectral de LF ilustra a atividade conjunta do *SNS* e do *SNP* (Puig *et al.*, 1993) e segundo DeBeck *et al.* (2010) este parâmetro é um dos indicadores mais fiáveis para a análise da atividade simpática durante o exercício em hipóxia; o componente espectral de VLF reflete a ação conjunta do *SNS* e do *SNP* e é influenciada pelos sinais provenientes dos baroreceptores, assim como pela atividade neuro-humoral (Takase, *et al.*, 2002), ilustrando as dinâmicas de regulação humoral, vasomotora, da temperatura e da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Melo, *et al.*, 2005). Tem sido proposto como um marcador da atividade simpática (Malliani *et al.*, 1991) e é largamente aceite como sinalizador do controlo vasomotor simpático (Furlan *et al.*, 2000).

No estudo V foram usados os valores absolutos da potência, relativos a cada um dos espectros, o valor absoluto da potência total do espectro e a razão entre os espectros de LF e HF, conforme descrito na tabela 5.

Tabela 5- Métodos no domínio da frequência para análise da variabilidade da frequência cardíaca

Medida	Abreviatura	Fonte
Valor absoluto da potência do espectro de alta frequência	HF_POT_ABS	Electrophysiology (1996)
Valor absoluto da potência do espectro de baixa frequência	LF_POT_ABS	Electrophysiology (1996)
Valor absoluto da potência do espectro de muito baixa frequência	VLF_POT_ABS	Electrophysiology (1996)
Variância do intervalo NN em potência	POT_TOT	Electrophysiology (1996)
Razão entre a potência do espectro de alta frequência e o de baixa frequência	LF/HF	Electrophysiology (1996)

### 3. Medidas de segurança

Quando indivíduos saudáveis são expostos a qualquer forma de hipóxia prolongada, existe a possibilidade do aparecimento de uma série de sintomas relacionados com o MAM (*i.e.*, dores de cabeça, náuseas, vômitos, insónia), edema cerebral ou edema pulmonar. Embora não fosse esperado qualquer tipo de efeito, já que estes apenas se manifestam após exposição prolongada, e o tempo de exposição nos estudos não seria suficiente para provocar qualquer tipo de efeito, controlou-se o aparecimento de sinais ligados ao MAM no final de cada patamar, por questionamento direto ao atleta.

Durante a realização de cada um dos testes os indivíduos também foram instruídos a pararem o exercício quando o desejassem, na sequência de sinais de esgotamento físico e por aparecimento de sintomas relacionados com o MAM.

Os atletas foram ainda aconselhados a permanecer no local do teste até 15 minutos após o exercício para nos certificarmos que não manifestavam qualquer tipo de sintoma de MAM.

Durante as exposições hipóxicas e testes esteve sempre presente um médico.

Como forma de assegurarmos que a concentração de O<sub>2</sub> do ar inalado pelos sujeitos estava dentro dos parâmetros planeados, a admissão do ar hipóxico foi monitorada com recurso a um oxímetro ambiental Oxycheq ExpeditionX, (Florida, USA), alocado no tubo que liga o hipoxicador à máscara que está colocada na face do indivíduo, conforme a figura 8.

Nos estudos IV e V, como forma de garantir que existia uma leitura da S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> sem falhas, foi colocado um oxímetro de pulso adicional (ao colocado no lóbulo da orelha), ligado ao dedo indicador.

Foi ainda controlada a perceção subjetiva do esforço, pela escala de BORG modificada (RPE, 6-20), no último minuto de cada patamar.

### 4. Métodos estatísticos

Para a análise de dados, em todos os estudos, foi utilizado o *software statistical package for the social sciences* (SPSS, versão 20.0, Chicago, IL).

#### 4.1. Estudo I

Para a análise da precisão e validade da modelação da VO<sub>2cin</sub>, a partir de uma série temporal ou com a média de duas séries temporais, procedeu-se da seguinte maneira: em primeiro lugar quantificou-se a associação entre as diferentes séries temporais da VO<sub>2cin</sub>

observadas e as séries modeladas, através da determinação do coeficiente de determinação ( $r$ ) e pela análise do erro proveniente da modelação, nomeadamente, do erro quadrático médio ( $MSE$ ), do desvio padrão do erro quadrático médio ( $SDMSE$ ), conforme descrito por Veloso e Pestana (2010), e da raiz quadrada do erro quadrático médio ( $RMSE$ ), conforme o procedimento descrito em Chai e Draxler (2014).

Para avaliar a diferença entre as médias de cada uma das variáveis referidas no parágrafo anterior realizou-se o teste não paramétrico de Friedman. As diferenças significativas foram ainda identificadas pela realização o teste *post-hoc* de Bonferroni-Dunn (Siegel e Castellan, 1988).

Para confirmarmos a utilização do teste não paramétrico de Friedman foi necessário comprovar se a amostra cumpria os parâmetros definidos para a utilização dos testes paramétricos, pela verificação simultânea das seguintes condições: (1) que a variável dependente tinha uma distribuição normal, sendo para tal realizado o teste de Shapiro-Wilk; (2) que as variâncias populacionais se apresentavam homogêneas, aplicando o teste de Levene e (3) que existisse esfericidade das matrizes de covariância pelo teste de Mauchly (Maroco, 2007).

Para a interpretação dos coeficientes de correlação obtidos tomámos como referência os valores sugeridos por Cohen (1988): 0,1-0,3 (relação insignificante), 0,3-0,5 (relação moderada) e 0,5-1,0 (relação alta).

Foi usado um nível de significância de 5%.

## **4.2. Estudo II**

Para a análise da influência do intervalo de repouso nos parâmetros da modelação da  $VO_{2cin}$  procedemos do seguinte modo: em primeiro lugar foram calculadas as médias ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão (DP) das variáveis que caracterizam a  $VO_{2cin}$  para cada transição. De seguida, foi analisada a fiabilidade absoluta dos parâmetros decorrentes da  $VO_{2cin}$ , com recurso a uma Anova de medidas repetidas com um fator (duração do intervalo de repouso), para análise do erro sistemático e do coeficiente de correlação intraclass ( $ICC$ ) calculado com recurso à equação de Weir (2005).

Para confirmarmos a utilização da Anova de medidas repetidas, foi necessário comprovar se a amostra cumpria os parâmetros definidos para a utilização dos testes paramétricos, pela verificação simultânea das seguintes condições: (1) que a variável dependente tenha distribuição normal, sendo para tal realizado o teste de Shapiro-Wilk; (2) que as

variâncias populacionais se apresentassem homogêneas, aplicando o teste de Levene (3) a esfericidade das matrizes de covariância pelo teste de Mauchly (Maroco, 2007).

Por último quantificámos a fiabilidade relativa das medidas, com recurso aos seguintes parâmetros: erro padrão da medida (*SEM*) recorrendo à equação de Atkinson e Nevill (1998), coeficiente de variação (*CV*) em valor percentual e com recurso à equação de Hopkins (2000), e os limites de concordância de Bland e Altman (1986, 1995).

Foi usado um nível de significância de 5%.

### **4.3. Estudo III**

Para determinarmos o efeito de uma IHE no exercício de carga constante no domínio pesado efetuámos o seguinte procedimento estatístico: primeiro, foram calculadas as médias ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão (*DP*) das variáveis cardíacas, metabólicas e de desempenho, da  $S_aO_2$  e FC correspondentes ao momento de exposição, para cada uma das sessões que compunham o procedimento experimental e de seguida foram comparados os valores médios.

Para compararmos os valores médios da  $S_aO_2$  e da FC correspondentes à sessão de IHE, realizou-se um teste *t* para amostras emparelhadas.

A análise de diferenças entre os valores médios das variáveis de desempenho, cardíacas e metabólicas, foi executada com recurso a uma Anova de medidas repetidas com dois fatores: *tempo* (pré vs pós tratamento) \* *condição* (hipóxica vs placebo). Quando a interação entre os fatores se revelou significativa, realizou-se um teste *t* para amostras emparelhadas para comparar os valores pré -pós para cada uma das condições separadamente. Quando a interação não foi significativa, procedeu-se à interpretação dos efeitos principais, ou seja, fixou-se o nível de um dos fatores e utilizou-se o teste *t* de amostras emparelhadas para comparar os níveis de outro fator.

Como condição para o uso da Anova de medidas repetidas foi necessária a verificação simultânea das seguintes condições: (1) que a variável dependente possuísse distribuição normal, sendo para tal realizado o teste de Shapiro-Wilk; (2) que as variâncias populacionais se apresentassem homogêneas, aplicando o teste de Levene (3) a esfericidade das matrizes de covariância pelo teste de Mauchly (Maroco, 2007).

Foi usado um nível de significância de 5%.

#### 4.4. Estudo IV

O estudo IV teve como propósito analisar dois pressupostos diferentes. O primeiro implica verificar a existência de uma HIE durante o teste progressivo máximo e relacioná-lo com o comportamento da  $S_aO_2$  obtida durante o procedimento descrito no ponto 2.6. da metodologia. Para efetuarmos essa análise procedemos ao cálculo das médias ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão (DP) da saturação arterial de oxigénio em repouso em normóxia ( $S_aO_{2b}$ ), saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste progressivo máximo ( $S_aO_{2min}$ ), saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste de hipóxia progressivo no patamar normóxico ( $S_aO_{2min\_nor}$ ), saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste de hipóxia progressivo no patamar 1500 metros ( $S_aO_{2min\_17,3}$ ), saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste de hipóxia progressivo no patamar 2500 metros ( $S_aO_{2min\_15,3}$ ), saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste de hipóxia progressivo no patamar 3500 metros ( $S_aO_{2min\_13,5}$ ) para, de seguida, calcularmos as diferenças entre os valores médios do grupo de indivíduos que apresentava HIE (GHIE) com o grupo que não apresentava HIE ( $G_{G>88\%}$ ), por meio de um teste de Wilcoxon.

O segundo pressuposto implicava comparar os valores médios das variáveis cardioventilatórias, metabólicas e hemodinâmicas (obtidas a partir do NIRS), ao longo do teste com exercício de carga constante em hipóxia incremental e foi realizado com recurso ao teste não paramétrico de Friedman. As diferenças significativas foram ainda identificadas pela realização do teste *post-hoc* de Bonferroni-Dunn (Siegel e Castellan, 1988).

Para confirmarmos a utilização do teste não paramétrico de Friedman foi necessário comprovar se a amostra cumpria os parâmetros definidos para a utilização dos testes paramétricos, pela verificação simultânea das seguintes condições: (1) que a variável dependente tenha distribuição normal, sendo para tal realizado o teste de Shapiro-Wilk; (2) que as variâncias populacionais se apresentassem homogêneas, aplicando o teste de Levene (3) a esfericidade das matrizes de covariância pelo teste de Mauchly (Maroco, 2007).

As correlações entre variáveis foram analisadas por meio do coeficiente de correlação Ró de Spearman. Para a interpretação do coeficiente de correlação obtido tomámos como referência os valores referidos por Cohen (1988): 0,1-0,3 (relação insignificante), 0,3-0,5 (relação moderada) e 0,5-1,0 (relação alta).

Foi usado um nível de significância de 5%.

#### 4.5. Estudo V

Para observarmos o comportamento da HRV ao longo do protocolo descrito no ponto 2.6. deste capítulo, foram calculadas as médias ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão (DP) das variáveis no domínio do tempo e da frequência e de seguida procedemos à comparação dos seus valores médios por meio da aplicação de um teste não paramétrico de Friedman, sendo que as diferenças significativas foram ainda testadas pela realização o teste *post-hoc* de Bonferroni-Dunn (Siegel e Castellan, 1988).

Para confirmarmos a utilização do teste não paramétrico de Friedman, foi necessária comprovar se a amostra cumpria os parâmetros definidos para a utilização dos testes paramétricos, pela verificação simultânea das seguintes condições: (1) que a variável dependente tenha distribuição normal, sendo para tal realizado o teste de Shapiro-Wilk; (2) que as variâncias populacionais se apresentassem homogêneas, aplicando o teste de Levene (3) a esfericidade das matrizes de covariância pelo teste de Mauchly (Maroco, 2007).

As correlações entre variáveis foram analisadas por meio do coeficiente de correlação Ró de Spearman. Para a interpretação do coeficiente de correlação obtido tomámos como referência os valores referidos por Cohen (1988): 0,1-0,3 (relação insignificante), 0,3-0,5 (relação moderada) e 0,5-1,0 (relação alta).

Foi usado um nível de significância de 5%.

## **CAPÍTULO 4: ESTUDO I**

---

**Precisão da cinética do consumo de oxigénio nas transições do repouso para o exercício no domínio pesado**

## 1. Introdução

A avaliação fisiológica é comumente utilizada nas ciências do desporto (Stirling *et al.*, 2005) para determinar a efetividade dos processos de treino e individualizar as cargas. Um dos parâmetros mais usados para caracterizar a resposta fisiológica durante o exercício é a descrição do consumo de oxigénio ( $\dot{V}O_2$ ) no tempo (Bassett e Howley, 2000), que ilustra o comportamento metabólico do organismo durante o exercício (Edwards *et al.*, 2001; Xu e Rhodes, 1999) e permite-nos identificar os diferentes domínios de intensidade do exercício (Sahlin *et al.*, 2005).

Com recurso a testes de carga constante, as curvas de  $O_2$ -tempo são ajustadas e descritas por modelos matemáticos de regressão não-linear biexponenciais, em exercício no domínio de intensidade moderado e por modelos triexponenciais, no exercício de domínio pesado (Fawkner e Armstrong, 2003).

De acordo com Stirling *et al.* (2005) a fiabilidade e validade da informação recolhida por qualquer tipo de instrumento de medida, está dependente da adequação e eficiência dos instrumentos de recolha de dados utilizados. Para que modelação matemática das curvas de  $\dot{V}O_2$ , possa traduzir com plenitude o fenómeno que tenta explicar, deve-se proceder a um balanço entre a simplicidade e a correção do modelo, para que os resultados não se afastem demasiado dos dados reais observados. Uma das formas é a análise dos valores residuais em cada ponto da série temporal observada, ou seja, entre os valores estimados e os valores reais observados, pelo método dos mínimos quadrados, que pretende minimizar a soma dos quadrados dos resíduos e traduzir o erro da estimativa (Pestana e Velosa, 2010; Rossiter *et al.*, 1999; Kemps *et al.*, 2007).

Lamarra *et al.* (1987) e Rossiter *et al.* (2000) sugeriram que o erro de estimativa da  $VO_{2cin}$  aumenta com a realização de apenas uma transição do repouso para o exercício de carga constante, o que implica a realização de múltiplas transições do repouso para o exercício de carga constante para melhorar a precisão da simulação (Carter *et al.*, 2002) o que, em termos metodológicos obriga a que as recolhas de dados sejam realizadas em diversas visitas aos laboratórios, em diferentes dias, o que pode ser um inconveniente nos estudos científicos.

Como forma de podermos simplificar o processo experimental, o presente estudo pretende comparar a precisão da modelação da  $VO_{2cin}$  efetuada com uma ou duas transições do repouso para o exercício no domínio pesado.



## 2. Resultados

As figuras 9 e 10 retratam o resultado do ajustamento de uma curva do  $\dot{V}O_2$  resultante de uma modelação matemática biexponencial (valores observados, valores estimados e resíduos), a partir de séries temporais obtidas durante a realização de uma transição do repouso para o exercício no domínio pesado (SIND) (Fig. 9), ou a partir da média de duas séries temporais obtidas a partir de duas transições do repouso para o exercício no domínio pesado (SMED) (Fig. 10), de um indivíduo.

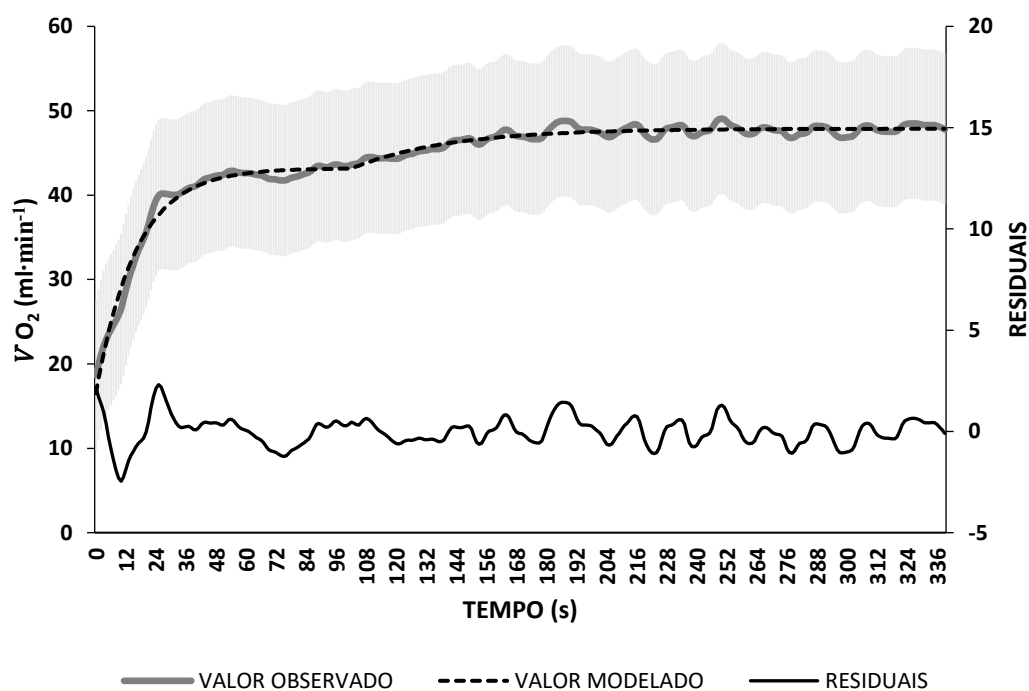


Figura 9- Assentamento dos valores modelados sobre os valores reais quando utilizada apenas uma transição para a modelação da  $VO_{2cin}$ . Exemplo de um sujeito. O sombreado indica o DP.

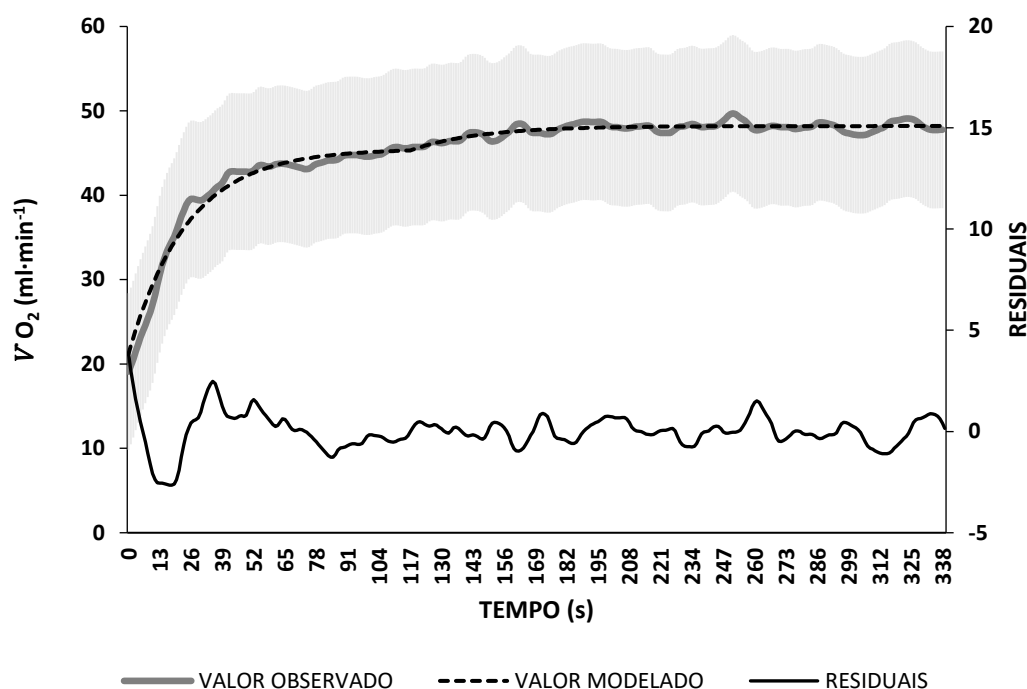


Figura 10- Assentamento dos valores modelados sobre os valores reais quando utilizadas duas transições para a modelação da  $\dot{V}O_{2cin}$ . Exemplo de um sujeito. O sombreado indica o *DP*.

Pela análise dos parâmetros que caracterizam as diferenças entre os valores observados e os valores estimados pela modelação (*vide* tabela 4), podemos verificar que existiu um elevado grau de associação entre as séries temporais modeladas pelas duas formas utilizadas (SIND e SMED), uma vez que os valores do coeficiente de determinação ( $r$ ) são altos e que não existiram diferenças significativas na modelação com uma ou duas séries, nos diferentes momentos de avaliação deste protocolo.

Também a análise dos parâmetros que caracterizam o erro sistemático do procedimento experimental (*vide* tabela 4), nomeadamente, o erro quadrático médio (MSE), o desvio padrão do erro quadrático médio (SDMSE) e a raiz quadrada do erro quadrático médio (RMSE), sugerem valores baixos dos resíduos

Tabela 6- Caracterização do coeficiente de determinação e do erro entre as séries temporais observadas e as estimadas

	$\bar{x}$ CIN1	$\bar{x}$ CIN2	$\bar{x}$ CIN3	$p$
r_SIND	0,96	0,95	0,95	0,20
r_SMED	0,97	0,97	0,97	0,88
MSE_SIND	14,07	4,56	3,79	0,61
MSE_SMED	7,03	0,81	0,65	0,88
SDMSE_SIND	10,87	7,50	5,25	0,88
SDMSE_SMED	7,25	3,70	2,41	0,61
RMSE_SIND	2,63	1,92	1,87	0,61
RMSE_SMED	2,54	1,20	1,12	0,88

Legenda: Valor médio da primeira, segunda e terceira cinética de consumo de oxigénio ( $\bar{x}$  CIN1;  $\bar{x}$  CIN2;  $\bar{x}$  CIN3); transição isolada (SIND); média de duas transições (SMED); coeficiente de determinação (r); erro quadrático médio (MSE) desvio padrão do erro quadrático médio (SDMSE); raiz quadrada do erro quadrático médio (RMSE), valores de significância do teste de Friedman ( $p$ ).

### 3. Discussão

Neste estudo comparou-se a precisão de dois protocolos para a modelação da  $VO_{2cin}$ , em exercício de carga constante no domínio de intensidade pesado. No primeiro protocolo utilizou-se apenas uma transição e no segundo a média de duas transições.

Os dados recolhidos sugerem que modelar os dados provenientes das transições do repouso para o exercício de carga constante, com apenas uma série temporal, é um procedimento fiável.

Está descrito na literatura que a precisão dos dados relativos à  $VO_{2cin}$ , no domínio de intensidade pesado, aumenta quando realizamos várias transições do repouso para o exercício (Carter, *et al.*, 2002; Spencer *et al.*, 2011) e que a utilização de apenas uma transição pode ser insuficiente (Lamarra, *et al.*, 1987). Os resultados deste estudo contrariam estas sugestões, uma vez que indicam uma associação linear alta entre as duas séries temporais, com valores de  $r$  acima de 0,50, o que segundo Cohen (1988) são valores de correlação altos, e sem diferenças significativas entre os diferentes momentos de testagem.

A utilização de apenas uma transição revelou ser um procedimento estável, uma vez que os parâmetros que quantificam o erro, nomeadamente, o MSE, o SDMSE e o RMSE, apresentam valores baixos e muito próximos de zero, não apresentando diferenças significativas nos diferentes momentos de avaliação, no entanto, nos estudos subsequentes optou-se por manter o procedimento de tratamento dos dados descritos no capítulo 3, ponto 2.5.1. para obtenção dos parâmetros do modelo da  $VO_{2cin}$ .

#### **4. Conclusões**

Modelar a  $\text{VO}_{2\text{cin}}$  com dados obtidos a partir de uma transição do repouso para o exercício de carga constante, no domínio de intensidade pesado, apresenta um erro de simulação semelhante à modelação efetuada com a média de duas transições.

## **CAPÍTULO 5: ESTUDO II**

---

**Efeito do intervalo de repouso na cinética do consumo de oxigénio na transição do repouso para o exercício no domínio pesado**

## 1. Introdução

A cinética do consumo de oxigénio ( $\dot{V}O_{2cin}$ ), é um indicador que nos permite estimar a contribuição do metabolismo aeróbio e anaeróbio durante o esforço (Burnley e Jones, 2007).

O comportamento da curva de consumo de oxigénio ( $\dot{V}O_2$ ) é influenciado pelo domínio de intensidade do exercício (Xu e Rhodes, 1999). No exercício de carga constante, no domínio de intensidade moderado, identificamos três fases distintas na  $\dot{V}O_{2cin}$ : a fase cardiodinâmica, a fase primária e uma terceira fase denominada de estado estacionário (Whipp e Wasserman, 1972). A primeira fase reflete o rápido incremento do fluxo sanguíneo e do oxigénio ( $O_2$ ) (com uma duração entre 15 a 25 segundos), a segunda fase reflete as alterações metabólicas do músculo, no  $\dot{V}O_2$  e tem um incremento exponencial até aos três minutos (Kemp, 2005; Poole, *et al.*, 1992), onde irá estabilizar num estado estacionário (Burnley e Jones, 2007; Xu e Rhodes, 1999) associado ao equilíbrio metabólico, sendo esta a última fase (Carter, *et al.*, 2006).

No domínio de intensidade pesado, após alguns minutos de exercício, o comportamento da curva de  $\dot{V}O_2$  altera-se, uma vez que irá surgir uma derivação da mesma, denominada de componente lenta. Este progressivo aumento do  $\dot{V}O_2$  está relacionado com o início da acumulação de lactato (Whipp, 2007) e implica um acréscimo do custo aeróbio do exercício. Os seus valores situam-se entre os 11 e 15  $ml \cdot min^{-1} \cdot W^{-1}$  de  $O_2$  (Bearden e Moffatt, 2001).

No exercício de carga constante no domínio de intensidade moderado, a caracterização da  $\dot{V}O_{2cin}$  é realizada por uma modelação biexponencial e no exercício de domínio pesado, por um modelo de regressão não linear triexponencial, que permite obter diversos parâmetros que ilustram o comportamento da curva de  $\dot{V}O_2$ , no tempo (Jones e Poole, 2005; Fawcner e Armstrong, 2004).

A análise da fiabilidade e precisão dos parâmetros da modelação matemática efetua-se pela quantificação do erro e pela correlação entre medidas (Tyson, 2007; Atkinson e Nevill, 1998; Hopkins, W. G., 2000; Rankin e Stokes, 1998), sendo a quantificação do erro importante para assegurar uma leitura válida, que implique a existência de consistência entre duas ou mais medições, ou simplesmente pela ausência do erro entre as mesmas (Atkinson e Nevill, 1998). Existem dois tipos de erros que podem ser analisados: o erro sistemático (*i.e.*, enviesamento estatístico) e o erro aleatório (Ludbrook, 1997). O erro sistemático está ligado ao desenho e/ ou procedimento experimental usado

no estudo científico e tem uma grande influência nas conclusões dos estudos. O erro aleatório representa a diferença entre o parâmetro estimado a partir da amostra e o observado (Ribeiro e Cardoso, 2009).

Alguns autores referem que o erro e a variação dos parâmetros que caracterizam a  $\text{VO}_{2\text{cin}}$  podem advir, não só do equipamento utilizado para obter os dados, mas também do ruído proveniente da magnitude e distribuição das flutuações de respiração para respiração (Lamarra, *et al.*, 1987; Myers *et al.*, 1990; Arena *et al.*, 2003; Kemps *et al.*, 2007). Outros investigadores sugerem que o protocolo experimental usado também pode ser uma fonte de erro e variabilidade, uma vez que o tempo de exercício está inversamente relacionado com a fiabilidade dos dados (Myers *et al.*, 1990) e o tempo de repouso entre dias de testagem, podendo estar associado com a alteração dos parâmetros temporais que caracterizam a  $\text{VO}_{2\text{cin}}$  (Carter, *et al.*, 2002).

Entre medições repetidas a quantificação do erro sistemático e aleatório realiza-se com recurso a técnicas estatísticas adequadas, que representam a fiabilidade absoluta e relativa das medidas (Atkinson e Nevill, 1998).

As técnicas utilizadas para caracterizar a fiabilidade relativa têm como base a deteção de igualdade entre médias e a correlação entre coeficientes (Atkinson e Nevill, 1998). A verificação de igualdade entre médias, a partir da probabilidade do erro tipo I, é um procedimento realizado com recurso à ANOVA. Pode ser usada como análise inicial, no entanto, este tipo de técnica não permite qualquer tipo de inferência sobre a concordância dos valores individuais (Ribeiro e Cardoso, 2009) e pode não detectar diferenças estatisticamente significativas, uma vez que está sujeita à variação aleatória intraindividual (Bland e Altman, 1995). Por sua vez, a correlação entre coeficientes é realizada com recurso ao coeficiente de correlação intraclasse (*ICC*), que quantifica o grau de associação entre duas medidas repetidas (Atkinson e Nevill, 1998). O *ICC* contribui com pouca informação para a interpretação do erro proveniente de medições repetidas (Patten *et al.*, 2003), uma vez que este tipo de técnica estatística é sensível à amplitude e limites (superior e inferior) das variáveis (Bates *et al.*, 1996), podendo sobrestimar a associação entre variáveis e as conclusões quanto à validade do instrumento (Atkinson e Nevill, 1998). A sua análise deve ser reforçada com um indicador de fiabilidade absoluta, o erro padrão da medida (*SEM*) (Beckerman *et al.*, 2001; McDowell, 2006; Goldsmith *et al.*, 1993). O *SEM* também é utilizado para determinar o efeito do erro de uma medida nos resultados individuais de cada teste, traduzindo a menor alteração existente e é um indicador de melhoria significativa para um grupo de indivíduos

(McDowell, 2006). Para que consideremos uma medida válida o *SEM* deve ser o mais próximo de zero, para que as alterações no tempo possam ser adequadamente monitoradas (Liaw *et al.*, 2008).

O *SEM* pode ser apresentado em forma percentual como coeficiente de variação (CV) e representa uma medida de dispersão que descreve a quantidade de variabilidade relativa à média (Atkison e Nevill, 1998).

Outra técnica que caracteriza a fiabilidade absoluta foi desenvolvida por Bland e Altman (1983) é denominada de limites de concordância (LOA), e compara as diferenças entre médias e a sua relação para com a magnitude da amostra e, ao contrário da ANOVA, tem em conta a variação do resultado de cada um dos sujeitos. Esta abordagem baseia-se na construção de um gráfico de dispersão onde as diferenças são colocadas no eixo das abcissas e as médias no eixo das ordenadas, e onde quantificamos o erro sistemático (*i.e.*, limites de concordância) e o erro aleatório (*i.e.*, desvio padrão das diferenças) (Bland e Altman, 1995).

O presente estudo pretende: (i) verificar a reprodutibilidade dos parâmetros da cinética de consumo de oxigénio quando as medições são efetuadas em condições semelhantes, com 48 horas de intervalo (ii) verificar o efeito do exercício prévio na cinética do consumo de oxigénio, após pausa de exercício de 105 minutos.

## 2. Resultados

Na tabela 7 podemos observar que a pausa de 105 minutos entre repetições de exercício de carga constante, não promove diferenças significativas nos parâmetros da cinética de consumo de oxigénio ( $VO_{2cin}$ ). Esta pausa de exercício induz valores de correlação alta entre as variáveis analisadas, à exceção das constantes no tempo da fase primária ( $\tau_p$ ) e do componente lento ( $\tau_{CL}$ ), que têm valores baixos do coeficiente de correlação intraclasse (ICC) ( $\tau_p = 0.31$ ;  $\tau_{CL} = 0.24$ ) (*vide* tabela 7).

O erro padrão da medida (*SEM*), é baixo em todos os parâmetros (*vide* tabela 7), à exceção do  $\tau_{CL}$ , com *SEM* altos ( $\tau_{CL} = 39,64$ ). O coeficiente de variação (CV), apresenta valores baixos nos parâmetros da fase primária da  $VO_{2cin}$ , uma vez que são próximos ou inferiores a 10%, e altos na componente lenta da  $VO_{2cin}$  (*vide* tabela 7).

Os gráficos de Bland e Altman evidenciam o enviesamento estatístico apenas na condição I48, para as variáveis amplitude da fase primária (Amp<sub>pp</sub>) e tempo de atraso da fase



primária (TDp) ( $Amp_p$ :  $p=0,05$ ; TDp:  $p=0,03$ ), com ausência de enviesamento nas restantes variáveis da I48 e em todas as variáveis da P105 (*vide* tabela 7 e figura 11).

Os valores do ICC foram baixos em todos os parâmetros (*vide* tabela 7), à exceção da amplitude da componente lenta ( $Amp_{CL}$ ) ( $r=0,63$ ) com uma correlação alta.

Tabela 7- Fiabilidade absoluta e relativa dos componentes da  $VO_{2cin}$  com diferentes pausas entre transições

		FIABILIDADE RELATIVA		FIABILIDADE ABSOLUTA				
		ICC	$p$	SEM	CV (%)	LCS	LCI	BAP
P105	$Amp_p$	0,83	0,15	2,12	5,61	-3,63	9,05	0,49
	TDp	0,58	0,44	1,24	12,89	-5,48	2,67	0,30
	$\tau_p$	0,31	0,78	1,81	6,96	-3,31	9,37	0,37
	$Amp_{CL}$	0,51	0,79	1,24	44,69	-4,27	4,06	0,28
	$\tau_{CL}$	0,24	0,73	39,64	62,07	10,95	23,63	0,08
I48	$Amp_p$	0,09	<b>0,05*</b>	3,49	8,98	-13,55	12,59	0,98
	TDp	0,37	<b>0,03*</b>	1,91	19,21	-4,36	8,64	0,52
	$\tau_p$	-0,01	0,10	4,15	14,53	-14,20	18,40	<b>0,05*</b>
	$Amp_{CL}$	0,63	0,89	1,37	33,11	-2,29	7,96	<b>0,05*</b>
	$\tau_{CL}$	0,23	0,54	81,81	52,09	156,04	182,19	0,10

Legenda: Amplitude da fase primária ( $Amp_p$ ); tempo de atraso da fase primária (TDp); constante em tempo da fase primária ( $\tau_p$ ); amplitude do componente lento ( $Amp_{CL}$ ); constante em tempo do componente lento ( $\tau_{CL}$ ); coeficiente de correlação intraclasse (ICC); significância estatística da Anova medidas repetidas ( $p$ ); erro padrão da medição (SEM); coeficiente de variação (CV); limites superiores de concordância (LCS); limites inferiores de concordância (LCI); significância estatística do enviesamento estatístico do Bland e Altman (BAP). **Itálico e bold** indicam uma diferença estatística entre condições ( $p \leq 0,05$ ).

O SEM foi baixo em todos os parâmetros (*vide* tabela 7), à exceção do  $\tau_{CL}$ . Verificou-se ainda que, no intervalo de 48 horas entre avaliações (I48), os parâmetros da componente lenta da  $VO_{2cin}$  apresentam grande variabilidade, enquanto que os componentes da fase primária têm CV inferiores a 10% (*vide* tabela 7).

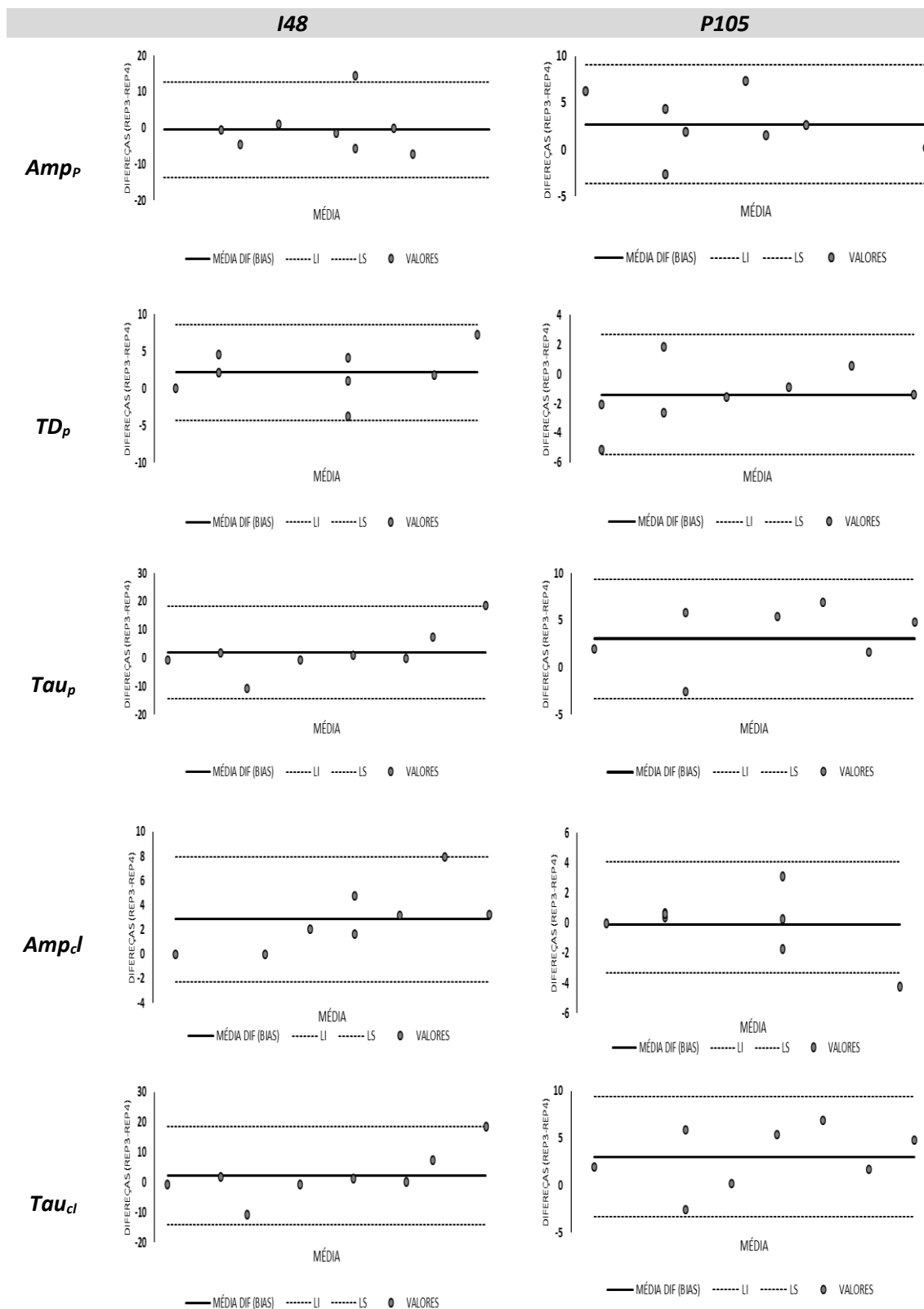


Figura 11- Análise de concordância de Bland e Altman, entre os parâmetros que caracterizam a  $VO_{2cin}$  nas diferentes pausas de repouso

### 3. Discussão

No presente estudo analisou-se a reprodutibilidade da modelação do comportamento do  $\dot{V}O_2$  em avaliações em condições semelhantes com intervalo de 48 horas. Como se verificaram diferenças nos parâmetros da  $VO_{2cin}$ , considera-se que a repetibilidade do procedimento, nestas condições, não é elevada.

Estes dados estão de acordo com Carter *et al.* (2002), que consideram a realização dos testes em dias diferentes como uma fonte de variação e erro sistemático para o cálculo da  $VO_{2cin}$ , com a flutuação dos parâmetros temporais ( $\tau$  e TD), embora com consistência nos parâmetros de amplitude. Estes investigadores não encontraram diferenças em relação à hora do dia em que o exercício era realizado. Pelo contrário, Spencer *et al.* (2011) verificaram que os parâmetros da  $VO_{2cin}$  obtidos de múltiplas repetições num só dia, são semelhantes aos obtidos com as mesmas repetições, mas em dias diferentes.

A resposta do  $\dot{V}O_2$  ao exercício no domínio pesado, pode ser influenciada pelo exercício anterior realizado no domínio de intensidade pesado (Jones e Burnley, 2009; Bailey *et al.*, 2009; Burnley, 2009; Faisal *et al.*, 2009) e os seus efeitos podem manifestar-se até 45 minutos pós exercício (Burnley *et al.*, 2006). Os dados resultantes do nosso estudo sugerem que uma pausa de 105 minutos entre avaliações, seja suficiente para dissipar o efeito do exercício prévio nos parâmetros da  $VO_{2cin}$ .

Pelo facto de termos tentado controlar as condições ambientais, o erro proveniente do instrumento de medição (por calibração e uso do mesmo equipamento) e por termos normalizado a intensidade do exercício para cada indivíduo, podemos considerar que a fonte de erro que mais influenciou a resposta dos indivíduos seja a variação biológica intrínseca aos sujeitos.

De acordo com Hopkins (2000) o *SEM* é um indicador estatístico utilizado para indicar a dispersão da média dos valores das amostras. O nosso estudo detetou uma grande variação (>10%) nos parâmetros que caracterizam a componente lenta da  $VO_{2cin}$ , nomeadamente no  $\tau_{CL}$ , com *valores* de *SEM* muito altos. Os restantes parâmetros apresentaram um *SEM* baixo. Devemos por isso interpretar com cuidado os dados resultantes da avaliação do componente lento da  $VO_{2cin}$ .

#### **4. Conclusões**

- A. Não é verificado o efeito do exercício prévio após pausa de 105 minutos.
- B. A pausa de 105 minutos pode ser considerada para a realização de transições no mesmo dia.
- C. Um intervalo de 48 horas entre avaliações não garante reprodutibilidade dos parâmetros da cinética de consumo de oxigénio.
- D. Os resultados provenientes do componente lento da  $\text{VO}_{2\text{cin}}$  devem ser interpretados com cuidado, uma vez que apresentam uma grande variação.

## **CAPÍTULO 6: ESTUDO III**

---

**Efeito de uma exposição passiva à hipóxia intermitente no exercício subsequente  
no domínio de intensidade pesado**

## 1. Introdução

A exposição passiva intermitente à hipóxia (*IHE*) é um método de exposição à altitude simulada usado para induzir uma série de respostas agudas ao estímulo hipóxico (normobárico ou hipobárico), numa tentativa de reproduzir alguns aspetos chave da aclimação à altitude em repouso (Levine, 2002) e de melhorar o desempenho desportivo ao nível do mar e em altitude natural, combinado ou não, com o treino intermitente em hipóxia (*IHT*). Este método tem como principal objetivo estimular o sistema de transporte do  $O_2$ . Usualmente este ergogénico é aplicado antes das sessões de treino.

Durante a *IHE* os sujeitos estão expostos a um estímulo hipóxico durante períodos muito curtos em repouso, que variam entre cinco a dez minutos, alternados com o mesmo período respirando ar ambiente (*i.e.*, fração inspiratória ( $F_iO_2$ ) de 20,9%).

O gás hipóxico inalado promove um decréscimo da pressão inspiratória de oxigénio ( $P_iO_2$ ) que, por sua vez, induz um consequente decréscimo da saturação arterial de oxigénio ( $S_aO_2$ ) (Ainslie e Poulin, 2004b; Ainslie, Barach, Murrell, *et al.*, 2007), da pressão arterial de oxigénio ( $P_aO_2$ ) (Divert *et al.*, 2008; Krivoshchekov *et al.*, 2002) e da concentração arterial de oxigénio ( $C_aO_2$ ) (Krivoshchekov, *et al.*, 2002), promovendo uma hipoxemia no sangue arterializado e uma concomitante hipóxia tecidual e nos órgãos, alterando a homeostasia interna do organismo.

Este método, como qualquer outra forma de hipóxia, é uma forma de agressão que gera uma série de respostas agudas que irão afetar todas as fases da cascata de oxigénio, desde captação do oxigénio ( $O_2$ ), a partir do ar ambiente, até chegar às células, tal como, a angiogênese, o transporte de glucose e o ajustamento do pH (Mazzeo, 2008).

Os mecanismos fisiológicos de regulação respiratória que influenciam o controlo e o metabolismo da respiração externa em hipóxia normobárica, são importantes para determinar o impacto de cada fator que compõe a cascata de oxigénio em todo o sistema de transporte de  $O_2$ , durante uma exposição hipóxica, em exercício ou em repouso (Divert, *et al.*, 2008).

Numa primeira fase, como forma de contrariar a hipóxia generalizada, a resposta ventilatória à hipóxia (*RVH*) aumenta (Benoit *et al.*, 1992; Katayama *et al.*, 2000; Levine *et al.*, 1992), devido a uma maior ventilação ( $\dot{V}E$ ) minuto, assim como, a resposta cardíaca à hipóxia, em grande parte devido ao aumento da frequência cardíaca (*FC*), da pressão arterial (Ainslie, Barach, Cummings, *et al.*, 2007; Foster *et al.*, 2009) e do débito cardíaco ( $\dot{Q}$ ) (Ainslie *et al.*, 2008).

A resposta aguda cardiorespiratória descrita induz uma maior estimulação dos quimiorreceptores dos seios carotídeos (Krivoshchekov *et al.*, 2006) e altera a homeostasia da atividade do sistema nervoso autónomo (*SNA*), pelo aumento da atividade simpática (Lusina, *et al.*, 2006). A atividade do sistema nervoso central (*SNC*) (Ainslie e Poulin, 2004b) também será mais estimulada, facto que pode ser comprovado pelo aumento do fluxo sanguíneo cerebral registado na *IHE* (Ainslie e Poulin, 2004b).

A pressão de dióxido carbono ( $PCO_2$ ) e a  $PaO_2$  são os mecanismos fisiológicos que controlarão as respostas ventilatória e cardíaca do organismo, face ao défice de  $O_2$  nos tecidos e no sangue arterializado, e traduzem-se em pequenas alterações na  $C_aO_2$  (Krivoshchekov, *et al.*, 2006).

A *RVH* é mediada por uma alteração da sensibilidade dos quimiorreceptores periféricos e do reflexo ventilatório, em resposta ao aumento da concentração de dióxido carbono ( $CO_2$ ) e da sensibilidade do organismo aos níveis de  $CO_2$  (Krivoshchekov, *et al.*, 2002; Mahamed *et al.*, 2003). Segundo Krivoshchekov *et al.* (2006) e Divert *et al.* (2008) a exposição a diversos ciclos de hipóxia intermitente padroniza uma resposta respiratória, controlada prioritariamente pela pressão de dióxido carbono ( $PCO_2$ ) no sangue.

Em resposta ao aumento da  $PCO_2$  e concomitante acidose respiratória, imposta pelo *stress* fisiológico decorrente da *IHE*, existe um aumento dos iões de hidrogénio ( $H^+$ ) e um decréscimo dos valores de pH no sangue. Como forma de diminuir a concentração de  $H^+$  e repor o pH no sangue, o organismo irá promover um aumento do tampão natural destes iões, o bicarbonato de sódio ( $HCO_3^-$ ), e induzirá uma alcalose respiratória (Ganong, 1999).

Esta hipocapnia pode promover adaptações do controlo químico das respostas cronotrópicas e do controlo cardiorespiratório, evidenciando o  $CO_2$  como um dos principais reguladores do fluxo sanguíneo para o cérebro e da pressão arterial (Battisti-Charbonney, *et al.*, 2011), e é um fator passível de influenciar a vascularização local (Battisti-Charbonney *et al.*, 2011) e de aumentar a capilarização (Terrados, *et al.*, 1988). Segundo Griffin *et al.* (2012) a alcalose respiratória verificada após a exposição à *IHE* é provocada por uma facilitação ventilatória a longo prazo e consiste num aumento da  $\dot{V}E$  após uma exposição aguda à altitude simulada, induzida pelo aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores ao decréscimo dos níveis de  $O_2$  e ao aumento dos níveis de  $CO_2$ , na circulação. Segundo Mateika e Sandhu (2011) uma *IHE* com uma duração mínima de 90 minutos, é um estímulo suficiente para ativar este mecanismo fisiológico.

Uma avaliação do impacto que as adaptações decorrentes da exposição aguda à *IHE*, no exercício realizado em normóxia, é necessária para que exista um consenso generalizado para a prescrição e avaliação do treino desportivo.

O presente estudo tem como objetivo verificar o efeito da exposição passiva intermitente à hipóxia prévia, nos parâmetros da  $VO_{2cin}$  na transição do repouso para o exercício no domínio pesado.

## 2. Resultados

### 2.1. Exposição passiva à hipóxica intermitente

#### *Efeito sobre a $S_aO_2$ e a FC em repouso*

Entre repetições de exercício de carga constante, todos os indivíduos inalaram um gás durante uma hora. Ambos os tratamentos tiveram uma alternância de dois períodos de cinco minutos, um com máscara com admissão de gás e outro sem máscara, onde respiravam normalmente. A única diferença residia no tipo de gás inalado, isto é, no tratamento hipóxico os sujeitos respiravam um gás com uma percentagem de oxigénio de 11,7%, equivalente a 4500 metros de altitude, e no tratamento placebo inalavam ar com oxigénio na percentagem de 20,9 % de um tubo que não estava ligado ao hipoxicador, por isso gás normóxico. A resposta da  $S_aO_2$  e da FC nos dois protocolos, pode ser observada nas séries temporais que estão no gráfico da figura 12, que ilustra a resposta de um dos sujeitos da amostra, em ambas as sessões.

Na tabela 8 são apresentados os valores médios da frequência cardíaca e da saturação parcial de oxigénio durante a exposição intermitente à hipóxia.

No tratamento hipóxico, a inalação do gás hipóxico provocou uma diminuição significativa de 8,8% na  $S_aO_2$  e um aumento significativo na FC de cerca de 11 bpm. Entre fases de tratamentos diferentes, como podemos verificar na tabela 8, apenas a  $S_aO_2$  apresenta uma diminuição significativa de 8,79%.



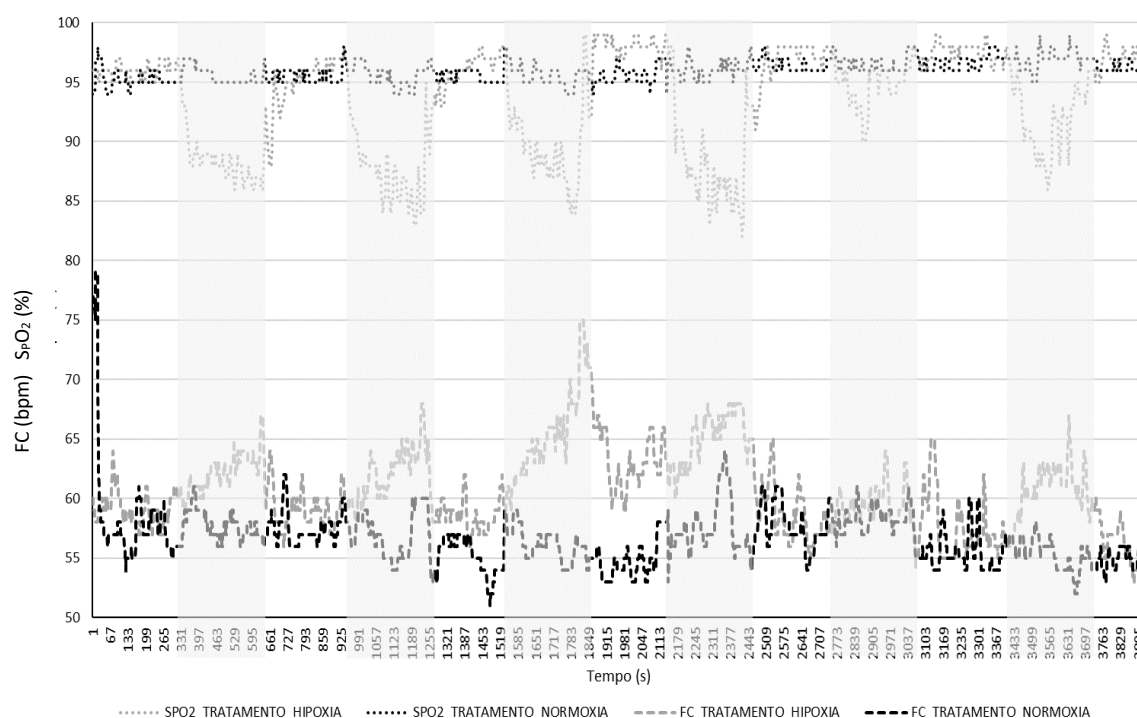


Figura 12- Resposta da  $S_aO_2$  e da  $FC$  de um dos sujeitos da amostra (5 hipóxia:5 normóxia, minutos), em ambos os tratamentos. O sombreado cinzento indica os períodos em que os sujeitos estiveram submetidos à hipóxia normobárica.

Tabela 8- Valores médios da  $FC$  e da  $S_aO_2$  na exposição passiva à hipóxia. A tabela compara as fases normóxicas e hipóxicas no tratamento hipóxico e idênticas fases em tratamentos diferentes. Os valores são médias (desvios padrão).

TRATAMENTO HIPÓXICO						
	FASE HIPÓXICA			FASE NORMÓXICA		<i>p</i>
$FC$ (bpm)	65,84±18,04			54,90±3,15		<b>0,00*</b>
$S_aO_2$ (%)	90±2,61			97,20±0,68		<b>0,05*</b>
	FASE NORMÓXICA COM MÁSCARA			FASE NORMÓXICA		
	Tratamento hipóxico	Tratamento placebo	<i>p</i>	Tratamento hipóxico	Tratamento placebo	<i>p</i>
$FC$ (bpm)	60,75±5,73	59,81±13,81	0,633	54,90±3,15	58,98±13,88	0,287
$S_aO_2$ (%)	88,60±2,07	97,39±0,71	<b>0,001*</b>	97,44±0,37	97,46±0,81	0,95

Legenda: Frequência cardíaca ( $FC$ ), saturação arterial de oxigênio ( $S_aO_2$ ), valor da significância entre sessões (*p*). significativamente diferente (\*).

Tabela 9- Valores médios das variáveis cardiovasculares, de performance, ventilatórias e metabólicas durante o tratamento hipóxico e placebo. Os valores são médias (desvios padrão).

VARIÁVEIS		TRATAMENTO HIPÓXICO		TRATAMENTO PLACEBO		ANOVA					
		CIN PRÉ	CIN PÓS	CIN PRÉ	CIN PÓS	TRATAMENTO*TEMPO		TRATAMENTO		TEMPO	
						F	P	F	P	F	P
VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES	FC (bpm)	154,17(14,93)	151,71(14,10)	152,43(15,24)	151,35(16,61)	0,38	0,6	1,46	2,66	1,54	2,54
VARIÁVEIS DE DESEMPENHO	$A_{mpP}$ ( $ml \cdot Kg \cdot min^{-1}$ )	36,83(3,39)	40,13(8,64)	39,08(4,92)	36,37(8,69)	8,54	<b>0,02*</b>	0,10	0,05	0,30	0,05
	$TD_p$ (s)	11,72(4,33)	10,83(3,50)	8,89(2,52)	10,30(1,74)	14,17	0,07	1,50	0,26	0,14	0,72
	$\tau_p$ (s)	26,37(3,54)	32,28(14,76)	27,53(3,16)	24,50(2,18)	3,88	0,09	1,45	0,27	0,27	0,62
	$A_{mpCL}$ ( $ml \cdot Kg \cdot min^{-1}$ )	2,55(1,60)	5,56(3,31)	3,11(1,61)	3,23(2,43)	3,24	0,12	5,27	<b>0,05*</b>	11,81	<b>0,01**</b>
	$\tau_{cl}$ (s)	62,24(32,09)	240,45(155,47)	72,51(75,76)	55,22(35,42)	6,29	<b>0,04*</b>	9,81	0,01	8,34	0,02
VARIÁVEIS VENTILATÓRIAS	$BF$ ( $L \cdot min^{-1}$ )	41,78(21,31)	35,25(8,39)	35,48(7,13)	35,64(8,01)	1,32	0,29	0,58	0,47	1,16	0,32
	$\dot{V}E_{amp}$ ( $L \cdot min^{-1}$ )	78,59(16,77)	73,28(7,63)	71,21(21,19)	67,45(8,22)	0,56	0,82	5,42	<b>0,05*</b>	2,68	0,15
	$\dot{V}E_{TD}(s)$	18,87(1046,18)	15,87(2,49)	16,18(14,33)	19,70(3,99)	0,91	0,37	0,036	0,86	0,08	0,93
	$\dot{V}E_t(s)$	418,60(8,04)	45,74(6,67)	41,89(7,00)	41,83(7,25)	0,99	0,14	1,07	0,15	1,01	0,14
VARIÁVEIS METABÓLICAS	$\dot{V}E/\dot{V}O_2$	28,78(4,59)	28,66(4,42)	35,78(16,27)	30,46(4,87)	0,68	0,44	2,03	0,20	0,66	0,44
	$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	28,01(4,48)	29,50(6,63)	27,83(3,74)	29,57(3,46)	0,13	0,73	0,38	0,56	2,72	0,14
	$\dot{V}CO_2$ ( $ml \cdot min^{-1}$ )	3457,28(319,41)	3306,57(331,84)	3380,12(145,17)	3302,97(404,18)	1,37	0,28	0,50	0,50	15,36	<b>0,05*</b>

Legenda: FC, frequência cardíaca durante o exercício;  $A_{mpP}$ , amplitude da fase primária;  $TD_p$ , time delay da fase primária;  $\tau_p$ , constante no tempo da fase primária;  $A_{mpCL}$ , amplitude do componente lenta;  $\tau_{cl}$ , constante em tempo da componente lenta; BF, frequência respiratória durante o exercício;  $\dot{V}E_{amp}$ , amplitude da ventilação;  $\dot{V}E_{TD}$ , time delay da ventilação;  $\dot{V}E_t$ , constante no tempo da ventilação;  $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ , equivalente respiratório do  $\dot{V}O_2$  durante o exercício;  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ , equivalente respiratório do  $\dot{V}CO_2$  durante o exercício;  $\dot{V}CO_2$ , valores médios do volume do  $CO_2$  produzido no minuto final do exercício.\* Estatisticamente significante entre condições para um  $p \leq 0,05$  and \*\* estatisticamente significante entre condições para um  $p \leq 0,01$ . **Itálico e bold** indicam uma diferença estatística entre condições ( $p \leq 0,05$ ).

## 2.2. Efeito da exposição a IHT sobre a transição do repouso para o exercício no domínio pesado em normóxia

*Variáveis de desempenho:  $Amp_p$ ;  $TD_p$ ;  $\tau_p$ ;  $Amp_{cl}$ ;  $t_{CL}$*

Quando comparados os valores médios da amplitude da fase primária ( $Amp_p$ ) das  $VO_{2cin}$  das transições do repouso para o exercício no domínio pesado efectuadas antes e depois dos dois tipos de tratamento regista-se uma interação significativa entre tipo de tratamento e tempo ( $p=0,02$ ). Após o tratamento placebo não se observa alteração significativa da  $Amp_p$ , enquanto que após a exposição à IHE se observa um aumento significativo de 9% (vide tabela 9 e figura 13).

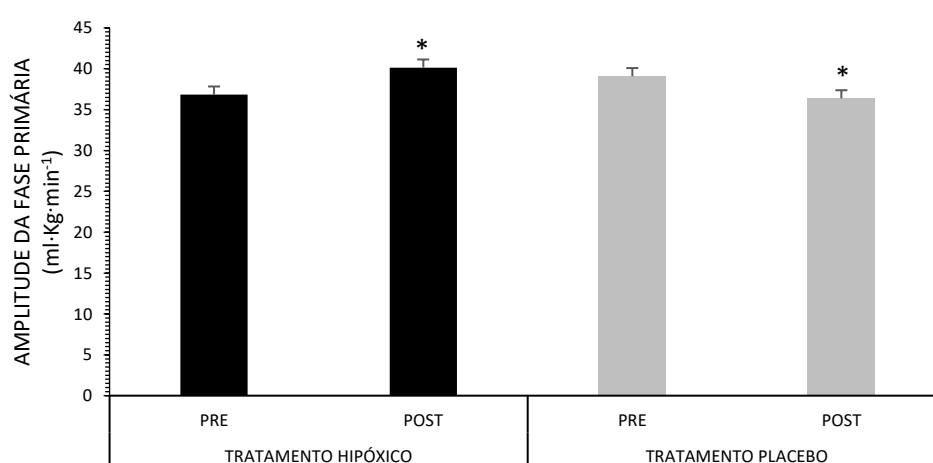


Figura 13- Valores médios da amplitude da fase primária da  $VO_{2cin}$ . A preto caracterizamos o exercício em normóxia no domínio pesado, pré e pós tratamento hipóxico; a cinzento caracterizamos o exercício em normóxia no domínio pesado, pré e pós tratamento placebo. \* Diferença significativa para  $p \leq 0,05$ .

A  $Amp_{cl}$  (vide figura 14) não apresenta uma interação significativa ( $p=0,12$ ), verificamos que existem diferenças significativas em ambos os fatores. Entre tratamentos a IHE promove uma diminuição significativa da  $Amp_{CL}$  em -32%, e no tempo verificamos um aumento de 59% (tratamento hipóxico:  $4,05 \pm 2,95$ ; tratamento placebo:  $2,77 \pm 1,99$ ; Pré:  $2,63 \pm 1,55$ ; Pós:  $4,19 \pm 3,13$ ).

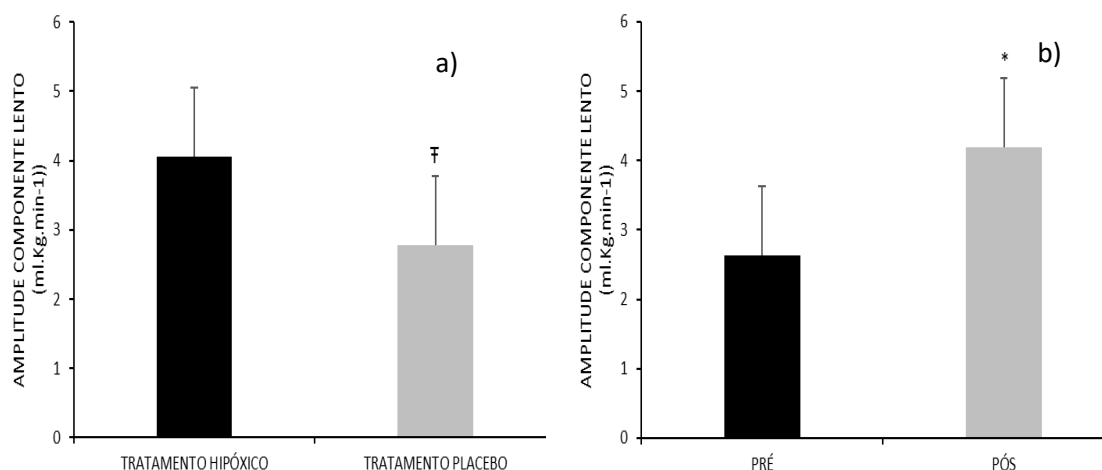


Figura 14- Valores médios da amplitude da componente lenta da  $\dot{V}O_{2cin}$ , relativos ao fator tratamento (a) e ao fator tempo (b). \* Diferença significativa (pré vs pós), para  $p=0,01$ ; £ diferença significativa entre tratamento, para  $p=0,05$ .

A tabela 9 mostra ainda que o  $\tau_{cl}$  apresentou uma interação significativa entre fatores tratamento x tempo ( $p=0,04$ ). Podemos observar na figura 15 que, quando aplicado o tratamento placebo, o  $\tau_{cl}$  diminuiu em -24% após a inalação de gás normóxico; pelo contrário, quando é aplicado o tratamento hipóxico verificamos que apresenta um comportamento oposto, isto é, aumenta significativamente o seu valor médio em 286% após a inalação do gás hipóxico.

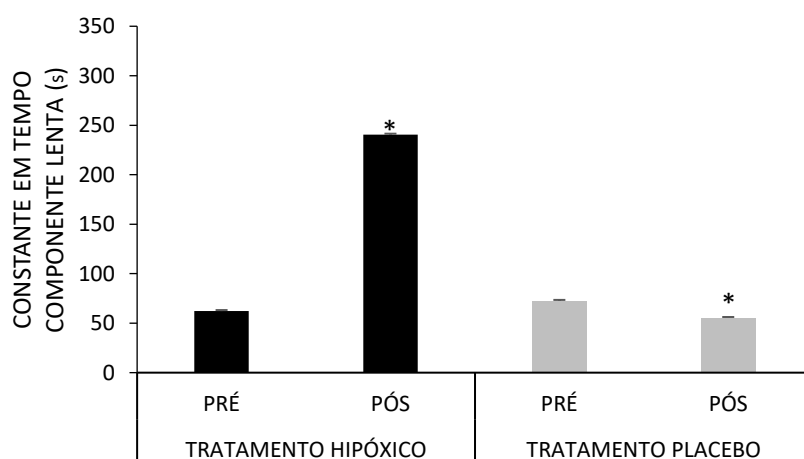


Figura 15- Valores médios da constante em tempo da componente lenta para ambos os fatores (tratamento\*tempo). A preto caracterizamos o exercício em normóxia no domínio pesado, pré e pós tratamento hipóxico; a cinzento caracterizamos o exercício em normóxia no domínio pesado, pré e pós tratamento placebo. \* Diferença significativa para  $p \leq 0,01$ .

As restantes variáveis de desempenho, nomeadamente, o tempo de atraso da componente primária ( $TD_P$ ) e a constante no tempo da fase primária ( $\tau_P$ ) não registam interações significativas entre fatores (*vide* tabela 9).

*Variáveis ventilatórias: BF,  $\dot{V}E_{amp}$ ,  $\dot{V}E_{TD}$ ,  $\dot{V}E_{\tau}$*

A ANOVA de medidas repetidas não revelou interações significativas da cinética ventilatória, nomeadamente, a frequência respiratória (BF), o atraso no tempo da cinética ventilatória ( $\dot{V}E_{TD}$ ), a constante em tempo ( $\dot{V}E_{\tau}$ ) ou a amplitude da cinética ventilatória ( $\dot{V}E_{amp}$ ) (*vide* tabela 9).

No entanto, observamos que os valores médios da  $\dot{V}E_{amp}$  apresentam diferenças significativas no fator tratamento ( $p=0,05$ ). O tratamento hipóxico promove uma diminuição nos valores médios da  $\dot{V}E_{amp}$  (tratamento hipóxico:  $74,90 \pm 18,84$ ; tratamento placebo:  $70,36 \pm 21,88$ ) (*vide* figura 16).

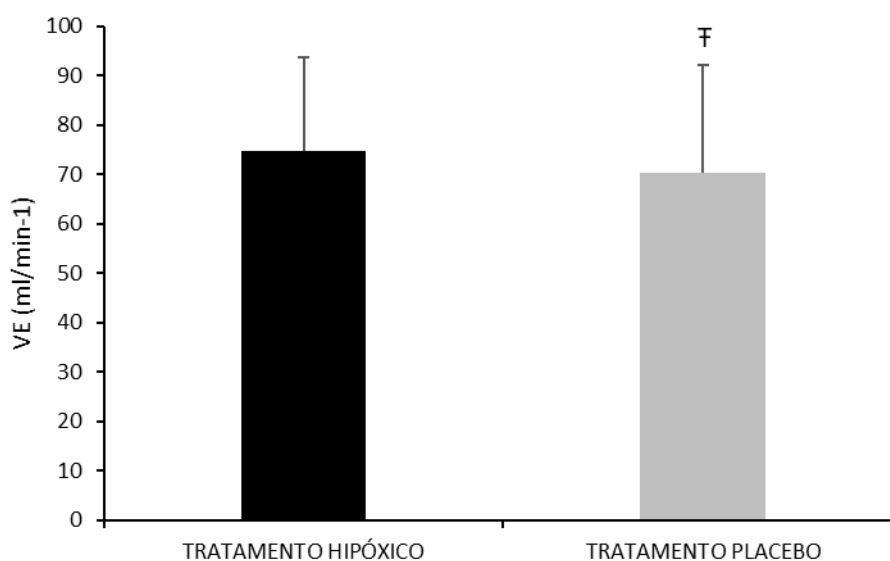


Figura 16- Valores médios da amplitude da ventilação relativos ao fator tratamento. † Diferença significativa para  $p \leq 0,05$ .

*Variáveis cardiovasculares: FC<sub>exe</sub>*

O valor médio da frequência cardíaca durante o exercício (FC) não apresenta uma interação entre tratamentos (*vide* tabela 9).

Variáveis metabólicas:  $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ,  $\dot{V}CO_2$

O valor médio da produção de dióxido de carbono, durante o último minuto do exercício ( $\dot{V}CO_2$ ) não revela uma interação significativa entre fatores ( $p=0,28$ ) (vide tabela 9). Quando realizados os testes t a ambos os fatores, observa-se que existe uma diferença significativa no fator tempo ( $p=0,05$ ). Os valores médios do  $\dot{V}CO_2$  após a realização de ambos os tratamentos diminuem  $114 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ , o equivalente a  $-3\%$  (Pré:  $3418,70\pm376,43$ ; Pós:  $3304,76\pm357,25$ ) (vide figura 17).

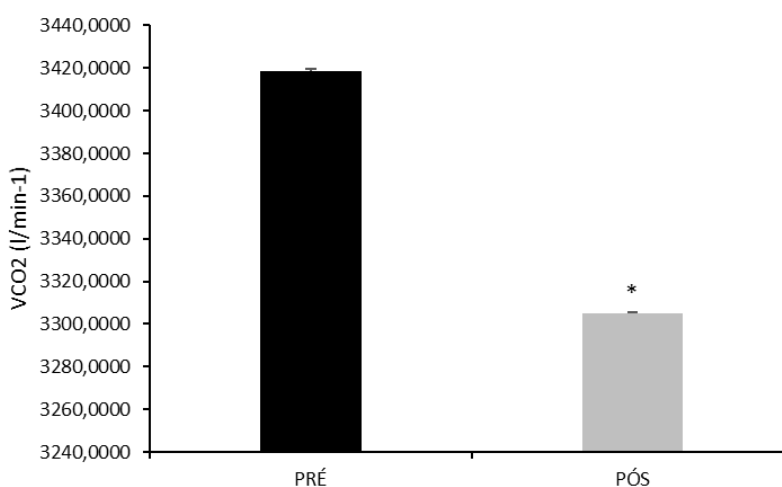


Figura 17- Valores médios da produção de dióxido carbono durante o último minuto relativos ao fator tempo (pré vs pós). \* Diferença significativa para  $p \leq 0,05$ .

Os valores médios das restantes variáveis metabólicas, nomeadamente, o equivalente respiratório de  $\dot{V}O_2$  ( $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ ) e o  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  não apresentaram interação significativa entre fatores (vide tabela 9).

### 3. Discussão

#### 3.1. Comportamento do sistema cardiorespiratório durante a exposição passiva à hipóxia intermitente

O correto funcionamento dos processos de fornecimento de  $O_2$  aos órgãos e tecidos pela cascata de  $O_2$  pode ser sistematicamente afetado por alterações na respiração ou por um deficiente sistema de difusão e perfusão de  $O_2$  (Bavis *et al.*, 2007; Steinback e Poulin, 2008), consequência de uma hipoxemia que deriva da exposição à hipóxia.

Vários autores observaram que a exposição a uma *IHE* induz um aumento da *FC* e uma diminuição da  $S_aO_2$ , linear com o aumento da altitude ou diminuição da  $P_iO_2$  (Ainslie e Poulin, 2004a; Ainslie, Barach, Cummings, *et al.*, 2007; Lusina, *et al.*, 2006; Debevec e Mekjavic, 2012; Marshall *et al.*, 2008; Richardson *et al.*, 2008), o que reflete a resposta aguda do sistema cardiorespiratório a uma exposição à altitude simulada ou natural.

Quando diminui a perfusão e difusão de  $O_2$  para os tecidos, existe uma concomitante redução do  $P_aO_2$  (Zhang, *et al.*, 2010). Consequentemente, serão evidentes alterações do equilíbrio ácido-base, existindo um aumento da acidose metabólica, resultante do aumento dos iões  $H^+$  e da  $PCO_2$ . Como resposta a esta alteração da homeostasia, um conjunto de respostas agudas cardiorespiratórias são ativadas de imediato para evitar a falência dos órgãos (Ainslie, Barach, Cummings, *et al.*, 2007; Foster, *et al.*, 2009).

A alteração da resposta ventilatória é o mecanismo primário usado para contrariar a hipoxemia induzida pela *IHE* (Krivoshchekov, *et al.*, 2002; Mahamed, *et al.*, 2003), verificando-se um aumento da *RVH*. Este estímulo é despoletado pelo aumento da  $PCO_2$ , que induz uma alteração na sensibilidade dos quimiorreceptores periféricos e promove um aumento do reflexo ventilatório (Krivoshchekov, *et al.*, 2002; Mahamed, *et al.*, 2003).

A médio prazo verificam-se adaptações a vários níveis, decorrente destas respostas agudas, nomeadamente, uma facilitação ventilatória a longo prazo, com o intuito de contrariar a alteração do equilíbrio ácido-base decorrente da exposição hipóxica (Griffin, *et al.*, 2012), adaptações metabólicas e cardiovasculares, normalmente associadas à exposição hipóxica contínua (Neubauer, 2001).

Neste estudo observámos uma resposta bastante marcada nos parâmetros controlados, mais propriamente, uma diminuição da  $S_aO_2$  e um aumento da *FC*, ao longo dos 60 minutos de exposição.

### **3.2. Influência da exposição passiva à hipóxia intermitente sobre a transição do repouso para o exercício no domínio de intensidade pesado em normóxia**

O desempenho durante o exercício no domínio pesado está muito dependente da capacidade que cada indivíduo possui para minimizar o aumento da concentração dos iões de  $H^+$  no sangue e nas células, por meio de mecanismos como: a eliminação do ácido láctico pelos rins, a hiperventilação e o aumento da concentração de  $HCO_3^-$  no sangue, quando existe um aumento do ritmo metabólico imposto pelo aumento da intensidade do

exercício (Horswill *et al.*, 1988). Estas alterações são passíveis de induzir uma alcalose respiratória, promover uma diminuição da acidose metabólica e um aumento do pH (Robergs *et al.*, 2005).

Segundo Robergs *et al.* (2005) uma completa recuperação do pH sanguíneo, após a realização de exercício no domínio pesado, tem uma duração mínima de 45 minutos. Diversos autores sustentam a ideia de que a  $\dot{V}O_{2\text{cin}}$  pode ser acelerada pelo efeito recorrente do exercício prévio no domínio de intensidade pesado (Jones e Burnley, 2009; Bailey, *et al.*, 2009; Burnley, 2009; Faisal *et al.*, 2009), sobretudo se o intervalo de repouso for inferior a 45 minutos (Burnley *et al.*, 2006).

De acordo com Gerbino *et al.* (1996) as alterações da  $\dot{V}O_{2\text{cin}}$  são consequência do aumento da concentração de lactato e do pH no sangue e da vasodilatação do tecido muscular. A vasodilatação aumenta a difusão de  $O_2$  para o músculo, potencia o efeito de Bohr e a liberação de  $O_2$  do Heme da hemoglobina e aumenta a capacidade de extração de  $O_2$  (Gausche *et al.*, 1989). Por este conjunto de efeitos, assiste-se à diminuição da  $\tau_p$  (Gerbino *et al.*, 1996), aumento da  $Amp_p$  (Burnley *et al.*, 2002; Jones *et al.*, 2003) e diminuição da  $Amp_{cl}$  (Fukuoka *et al.*, 2015; Koppo e Bouckaert, 2002).

Este estudo confirma que pausas superiores a 105 minutos permitem uma recuperação total depois do exercício prévio no domínio pesado. No entanto, a exposição a uma IHE durante uma pausa com essa duração, não permite a recuperação.

Consideramos que o efeito registado, é uma possível resposta aguda decorrente da exposição à hipóxia normobárica, e é passível de diminuir o rendimento aeróbio durante a transição para o exercício pesado, facto este relacionado com o aumento da  $Amp_{cl}$ , verificado no exercício de carga constante, realizado após a inalação do gás hipóxico.

De acordo com Ainslie *et al.* (2007), como consequência das respostas agudas que derivam da IHE, existe uma hipoventilação e redução da  $PCO_2$  no sangue, decorrentes da alcalose respiratória, que diminui a  $P_aCO_2$ , as concentrações de  $H^+$  e de  $Ca^{2+}$  durante o exercício (Mairbaurl, 2013). Observámos uma diminuição da  $\dot{V}E_{amp}$  e do  $\dot{V}CO_2$ , após o tratamento hipóxico.

Uma possível explicação para este fenómeno é a persistência da alcalose respiratória decorrente da exposição à hipóxia, que aumenta a sensibilidade às alterações da  $\dot{V}E$  e da  $P_aCO_2$ , que irão promover uma facilitação ventilatória a longo prazo (Griffin, *et al.*, 2012).



#### **4. Conclusões**

- A. A exposição hipóxica intermitente (IHE), com uma hora de duração, desencadeia aumento da *FC* e diminuição da  $S_aO_2$  em repouso.
- B. A *IHE* é um estímulo que perturba o processo de recuperação na pausa entre exercício.
- C. O *IHE* é responsável pelo aumento do custo aeróbio do exercício, com uma menor tolerância ao exercício no domínio pesado.

## **CAPÍTULO 7: ESTUDO IV**

---

**Efeito da altitude simulada na resposta fisiológica ao exercício de carga constante  
no domínio de intensidade moderado**

## 1. Introdução

O funcionamento de qualquer sistema biológico e o seu desempenho perante situações adversas de *stress* fisiológico agudo tem implicações nos diversos sistemas orgânicos, nomeadamente, no sistema pulmonar, cardiovascular e metabólico. Quando o equilíbrio de um sistema biológico é alterado, existe um reajustar do seu funcionamento tornando-o mais eficiente (Garrett e Grisham, 2010), para que a capacidade máxima de produção de energia se mantenha (Schiffer *et al.*, 2014) e para que os diversos subsistemas possam ter um desempenho máximo (Garrett e Grisham, 2010).

De acordo com Schiffer *et al.* (2014) denomina-se por eficiência metabólica, o processo de reequilíbrio metabólico celular que ocorre após o reajuste de um sistema biológico.

Nos seres humanos a eficiência metabólica é obtida pelo cálculo da eficiência bruta, representada pelo rácio entre o trabalho produzido durante uma atividade específica e a quantidade total de energia despendida (Moseley e Jeukendrup, 2001) e está inversamente relacionado com o consumo máximo de oxigénio ( $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ ) (Lucia *et al.*, 2002). O grau de eficiência dos sistemas é regulado por fatores internos e externos, nomeadamente, a quantidade de substrato e de oxigénio ( $O_2$ ) disponível, o trabalho imposto pela carga externa, a intensidade e a duração do exercício (Schiffer, *et al.*, 2014).

Um mecanismo essencial para a obtenção de energia e manutenção da homeostasia do organismo são as trocas gasosas. Estas são o meio utilizado para transportar o oxigénio ( $O_2$ ) do ar ambiente para a mitocôndria, onde será utilizado para conversão em adenosina trifosfato (ATP) por meio da fosforilação oxidativa e para transportar dióxido carbono ( $CO_2$ ) para o ar ambiente. Este processo apenas é possível devido ao sistema circulatório e de transporte de moléculas que os animais vertebrados possuem, sendo o papel da hemoglobina crucial para aumentar a solubilidade das moléculas de  $O_2$  (Silva, 1984). Este sistema de transporte e difusão de  $O_2$  é usualmente conhecido como a cascata de transporte de  $O_2$  (Hoppeler e Weibel, 1998; Mazzeo, 2008; Treacher e Leach, 1998) e inclui quatro variáveis essenciais: as trocas gasosas pulmonares, o fluxo sanguíneo, a concentração de hemoglobina e a afinidade da hemoglobina pelo  $O_2$  (Finch e Lenfant, 1972).

As trocas gasosas com o meio ambiente são possíveis devido à respiração, uma função corporal de regulação momentânea. O padrão respiratório é alterado consoante o aumento das necessidades metabólicas e perante alterações significativas na homeostasia do organismo. Como exemplo destas alterações temos a prática de exercício realizado acima

do limiar láctico ao nível do mar e o exercício durante uma exposição hipóxica aguda (Spengler, 2002; Amann, 2012; Lee *et al.*, 1990).

Ambos os estímulos induzem um aumento dos níveis de lactato [ $\text{La}^-$ ] e do consumo de oxigénio ( $\dot{V}\text{O}_2$ ) no tempo, até à exaustão (Burnley e Jones, 2007), o que tornará o metabolismo anaeróbio, na principal fonte de fornecimento de energia, uma vez que as necessidades de  $\text{O}_2$  ultrapassarão a capacidade de fornecimento e extração de  $\text{O}_2$  para as necessidades reais do organismo (Nathan e Singer, 1999). Esta alteração da oxigenação do sangue e tecidos induzirá uma condição de hipoxemia e de hipóxia (Martin., 1999).

Em ambos os exemplos referidos (*i.e.*, exercício no domínio pesado e em altitude simulada), a hiperventilação é um mecanismo fundamental para compensar o decréscimo da  $\text{S}_a\text{O}_2$  e para manter as reservas energéticas, uma vez que irá aumentar o gradiente de concentração de dióxido carbono, diminuir os valores da pressão parcial de oxigénio ( $\text{PO}_2$ ) e aumentar a difusão de  $\text{O}_2$  para o sangue, na circulação pulmonar (Rice, *et al.*, 1999; Powers *et al.*, 1992; Holmberg e Calbet, 2007; Dominelli, *et al.*, 2013; Wagner, 2010b).

A existência de constrangimentos no sistema respiratório, impedem um correto aporte de  $\text{O}_2$  para a produção de adenosina trifosfato (ATP), seja por falha mecânica no trabalho efetuado pelos músculos respiratórios (Dominelli, *et al.*, 2013) ou pela incapacidade de efetuar as trocas gasosas necessárias, podendo induzir uma alteração do equilíbrio metabólico e diminuir o desempenho desportivo (Schiffer, *et al.*, 2014).

Como consequência, alguns atletas podem desenvolver uma hipoxemia induzida pelo exercício (*HIE*). Este fenómeno tem sido reportado em atletas treinados de ambos os sexos, que evidenciam uma redução da saturação arterial de oxigénio ( $\text{S}_a\text{O}_2$ ) durante a prática de exercício realizado ao nível do mar (Powers, *et al.*, 1988; Woorons, *et al.*, 2007a; Harms, *et al.*, 1998, 2000; Gore, *et al.*, 1996; Laursen, *et al.*, 2002; Laursen, *et al.*, 2005; Romer, *et al.*, 2006).

A *HIE* pode ser desenvolvida durante o exercício de intensidade moderado (Woorons, *et al.*, 2007a; Dominelli, *et al.*, 2013; Holmberg e Calbet, 2007), pesado (Rice, *et al.*, 1999; Dominelli, *et al.*, 2013) e severo (Garvey, *et al.*, 2012; Harms, *et al.*, 2000). A sua severidade está muito dependente do sexo do indivíduo, sendo que, mulheres treinadas e atletas jovens, apresentam níveis superiores de *HIE*, pelo facto de possuírem menores volumes pulmonares e capacidade de difusão, pelo tipo de exercício que é realizado e pelos grupos musculares envolvidos (Gaston *et al.*, 2015).

De acordo com diversos autores a condição de hipóxia acentua as limitações da  $S_aO_2$  decorrentes da *HIE*, durante o exercício progressivo máximo (Gaston, *et al.*, 2015; Gore, *et al.*, 1996; Grataloup, *et al.*, 2007; Mollard, *et al.*, 2007; Gavin, *et al.*, 1998) e submáximo (Woorons, *et al.*, 2007b; Woorons, *et al.*, 2007a; Amann *et al.*, 2007), sendo que, uma das principais causas pode ser a reduzida capacidade de difusão de  $O_2$  e uma desoxigenação muscular ampliada.

Este fenómeno fisiológico, segundo Powers *et al.* (1993), pode explicar a grande variabilidade existente na diminuição do  $\dot{V}O_{2máx}$  observada entre indivíduos, no exercício em altitude. Estas diferenças no decréscimo da  $S_aO_2$  têm um reflexo negativo nas respostas cardiorespiratórias (Gaston *et al.*, 2016) e nos indicadores de desempenho em altitude ( $\dot{V}O_{2máx}$  e frequência cardíaca máxima ( $FC_{máx}$ )) (Mollard, *et al.*, 2007; Grataloup, *et al.*, 2007).

A grande maioria dos estudos realizados têm vindo a focar a sua atenção na caracterização e comparação da resposta da  $S_aO_2$  durante o exercício progressivo máximo e em estabelecer uma relação causa-efeito entre a *HIE* e o consumo máximo de oxigénio ( $\dot{V}O_{2máx}$ ). Nenhum estudo caracterizou ou verificou o pressuposto de poder existir uma relação direta entre a resposta da  $S_aO_2$  e da *HIE*, associada ao exercício de carga constante no domínio de intensidade moderado, em altitude simulada.

Os objetivos deste estudo são: (1) identificar o efeito da altitude simulada na resposta fisiológica ao exercício de carga constante no domínio de intensidade moderado; (2) averiguar se existe relação entre a hipoxemia induzida pelo exercício em normóxia e a resposta fisiológica ao exercício de carga constante no domínio de intensidade moderado em hipóxia.

## 2. Resultados

No estudo IV durante a descrição dos resultados, as  $F_iO_2$ : 20,9, 17,3, 15,3 e 13,5 correspondem, respetivamente, às seguintes altitudes: nível do mar, 1500 metros, 2500 metros e 3500 metros.

Tabela 10- Caracterização do grau de hipoxemia durante o teste progressivo máximo e no teste de carga constante no domínio de intensidade moderada em hipóxia incremental

TESTE PROGRESSIVO MÁXIMO				TESTE DE CARGA CONSTANTE			
SUJEITO	GRUPO	SaO <sub>2b</sub> (%)	SaO <sub>2min</sub> (%)	SaO <sub>2min_nor</sub> (%)	SaO <sub>2min_h1</sub> (%)	SaO <sub>2min_h2</sub> (%)	SaO <sub>2min_h3</sub> (%)
S7	GHIE	96,4	70	97,61	93,57	85,23	82,9
S9	GHIE	98,7	76	97,01	93,49	87,38	81,79
S10	GHIE	99,2	83,8	88,67	93,83	89,36	84,9
S14	GHIE	96,2	76	98,99	96,93	91,59	82,134
S15	GHIE	96,8	76,3	90,82	92,97	86,52	81,8
S17	GHIE	98,7	82	98,82	92,88	88,33	77,6
S18	GHIE	99	78	98,13	90,91	84,2	79,6
S3	G>88%	99,9	92	98,99	93,83	85,92	80,242
S5	G>88%	99,4	92	97,27	91,68	87,04	77,6
S2	G>88%	97,9	92	99	95,6	91,6	77,1
S12	G>88%	99	94	97,18	91,08	79,9	73,792
S1	G>88%	99	93	98,99	95,12	88,15	73,706
S4	G>88%	98,6	94	96,15	90,05	78,69	74,7
S6	G>88%	99,6	97	97,87	91,34	86,95	79,5
S8	G>88%	99,9	93	83,34	88,24	82,56	81,9
S11	G>88%	99,9	99	96,07	93,66	83,68	72,502
S13	G>88%	99	94	96,06	93,57	72,33	73,9
S16	G>88%	99,3	98	97,87	92,71	84,63	83,67
S19	G>88%	99,2	94	97,01	94,78	92,11	75,1
S20	G>88%	99,6	96	98,99	96,58	87,04	76,458
MÉDIA G>88%		99,25	94,46	96,52	92,94	84,66	76,93
MÉDIA GHIE		97,86	77,44	95,72	93,51	87,52	81,54
DP G>88%		0,58	2,33	4,12	2,39	5,40	3,48
DP GHIE		1,32	4,52	4,18	1,79	2,51	2,35
p		<b>0,04*</b>	<b>0,00*</b>	0,685	0,588	0,206	<b>0,006*</b>

Legenda: Grupo da hipoxemia induzida pelo exercício (HIE); grupo de atletas que não evidencia dessaturação durante o exercício (G>88%); saturação arterial de oxigénio em repouso em normóxia (SaO<sub>2b</sub>); saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste progressivo máximo (SaO<sub>2min</sub>); saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste de carga constante em hipóxia progressiva no patamar normóxico (SaO<sub>2min\_nor</sub>); saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste de hipóxia progressiva no patamar 1500 metros (SaO<sub>2min\_17,3</sub>); saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste de carga constante em hipóxia progressiva no patamar 2500 metros (SaO<sub>2min\_15,3</sub>); saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste de carga constante em hipóxia progressiva no patamar 3500 metros (SaO<sub>2min\_13,5</sub>); nível de significância das diferenças obtidas a partir do teste de Wilcoxon (p). A negrito (\*) diferenças significativas entre as médias do GHIE e o GNORMOX. O nível de significância foi estabelecido em p≤0,005.

## 2.1. Comportamento da saturação de oxigénio durante o teste progressivo máximo

Para a realização desta parte do estudo foi analisada a  $S_aO_2$  referente ao teste progressivo máximo. A partir desta análise foram identificados dois padrões de resposta distintos relativamente à severidade da hipoxemia que deriva do exercício. Foi então dividida a amostra em dois grupos: o grupo que sofre de uma hipoxemia severa induzida pelo exercício (*GHIE*) e o grupo que não sofre uma hipoxemia severa induzida pelo exercício e cujo valor da  $S_aO_2$  não diminuiu abaixo dos 88% ( $G \geq 88\%$ ). Os dados referentes à  $S_aO_2$  de ambos os grupos, durante o teste progressivo máximo e durante o teste hipóxico, estão presentes na tabela 10.

Observou-se que 33% da amostra, durante o teste progressivo máximo no domínio de intensidade severo, sofreu uma *HIE* severa (*GHIE*). Os valores médios da  $S_aO_2$  foram de  $77,44\% \pm 4,52\%$ . Por sua vez, os indivíduos que registaram valores médios de  $S_aO_2$  normais ( $G > 88\%$ ), apresentaram um valor médio de saturação durante o exercício de  $94,46\% \pm 2,33\%$ . A diferença entre os valores médios da  $S_aO_2$  dos dois grupos foi significativa para um  $p=0,001$ . Já em repouso os valores médios da  $S_aO_2$  ( $S_aO_{2b}$ ) foram significativamente menores no *GHIE* ( $p=0,008$ ) (*vide* tabela 10).

Durante o teste de carga constante em hipóxia incremental, os valores médios da saturação arterial mínima ( $S_aO_{2min}$ ) do *GHIE* apresentaram uma tendência para diminuir a cada transição hipóxica, mas apenas no patamar hipóxico 13,5 foram significativamente maiores ( $-4,6\%$ ;  $p=0,006$ ) quando comparados com os valores médios da  $S_aO_2$  do  $G \geq 88\%$  (*vide* tabela 10 e figura 18).

Os resultados deste estudo mostram que a  $S_aO_{2min}$ , obtida durante o teste progressivo máximo, estava inversamente relacionada com a  $S_aO_{2min}$  obtida durante o teste de carga constante em hipóxia incremental no patamar 13,5 ( $R = -0,689$ ) (*vide* tabela 11).

Na tabela 11 podemos observar que os valores da  $S_aO_{2min}$  em cada um dos patamares hipóxicos do teste de carga constante, estão indiretamente correlacionados com os níveis de HHb e diretamente correlacionados com o TOI ( $R > 0,60$ ) do teste progressivo máximo. Por outro lado, os valores da  $Hb_{tot}$  do teste progressivo máximo estão diretamente correlacionados com a  $S_aO_{2min}$  do teste de carga constante, nos patamares 20,9 ( $R = 0,678$ ), 17,3 ( $R = 0,632$ ) e 15,3 ( $R = 0,508$ ).

Tabela 11- Valores de correlação com a saturação arterial obtida em cada patamar do teste de carga constante em hipóxia incremental

	GRUPO >88%				GRUPO HIE			
	$SaO_{2min\_20,9}$	$SaO_{2min\_17,3}$	$SaO_{2min\_15,3}$	$SaO_{2min\_13,5}$	$SaO_{2min\_20,9}$	$SaO_{2min\_17,3}$	$SaO_{2min\_15,3}$	$SaO_{2min\_13,5}$
$SaO_{2min}$	0,099	0,043	-,263	0,121	-0,118	-0,449	-0,470	<b>-0,689</b>
$\dot{V}O_2$	-0,069	-0,125	-0,150	-0,253	0,178	0,261	0,080	0,176
$\dot{V}CO_2$	-0,041	-0,154	-0,123	-0,087	0,129	0,125	0,178	0,181
$\dot{V}E$	-0,041	-0,067	-0,041	-0,008	0,256	0,190	0,210	0,238
$HHb$	0,120	0,026	0,046	0,048	<b>0,722</b>	<b>0,696</b>	<b>0,676</b>	<b>0,703</b>
$TOI$	0,110	0,000	-0,179	-0,218	<b>-0,690</b>	<b>-0,700</b>	<b>-0,683</b>	<b>-0,638</b>
$HbO_2$	0,299	0,162	-0,139	-0,184	0,173	0,046	-0,298	-0,206
$Hbtot$	0,285	0,147	-0,090	-0,114	<b>0,678</b>	<b>0,632</b>	<b>0,508</b>	0,418

Legenda: saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste progressivo máximo ( $SaO_{2min}$ ); saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste de carga constante em hipóxia progressiva no patamar normóxico ( $SaO_{2min\_20,9}$ ); saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste de carga constante em hipóxia progressiva no patamar 1500 metros ( $SaO_{2min\_17,3}$ ); saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste de carga constante em hipóxia progressiva no patamar 2500 metros ( $SaO_{2min\_15,3}$ ); saturação arterial de oxigénio mínima durante o teste de carga constante em hipóxia progressiva no patamar 3500 metros ( $SaO_{2min\_13,5}$ ); consumo de oxigénio ( $\dot{V}O_2$ ) durante o teste progressivo máximo; produção de dióxido de carbono ( $\dot{V}CO_2$ ) durante o teste progressivo máximo; ventilação ( $\dot{V}E$ ) durante o teste progressivo máximo; hemoglobina desaturada ( $HHb$ ) durante o teste de carga constante em hipóxia progressiva; hemoglobina saturada de oxigénio ( $HbO_2$ ) durante o teste de carga constante em hipóxia progressiva; taxa de oxigenação ( $TOI$ ) durante o teste de carga constante em hipóxia progressiva; hemoglobina total ( $Hbtot$ ) durante o teste de carga constante em hipóxia incremental. A negrito estão indicadas as correlações que apresentam valores significativos.



Figura 18- Curva de dessaturação média apresentada pelo  $G \geq 88\%$  e pelo  $GHIE$  durante o teste de carga constante no domínio de intensidade moderado em hipóxia incremental

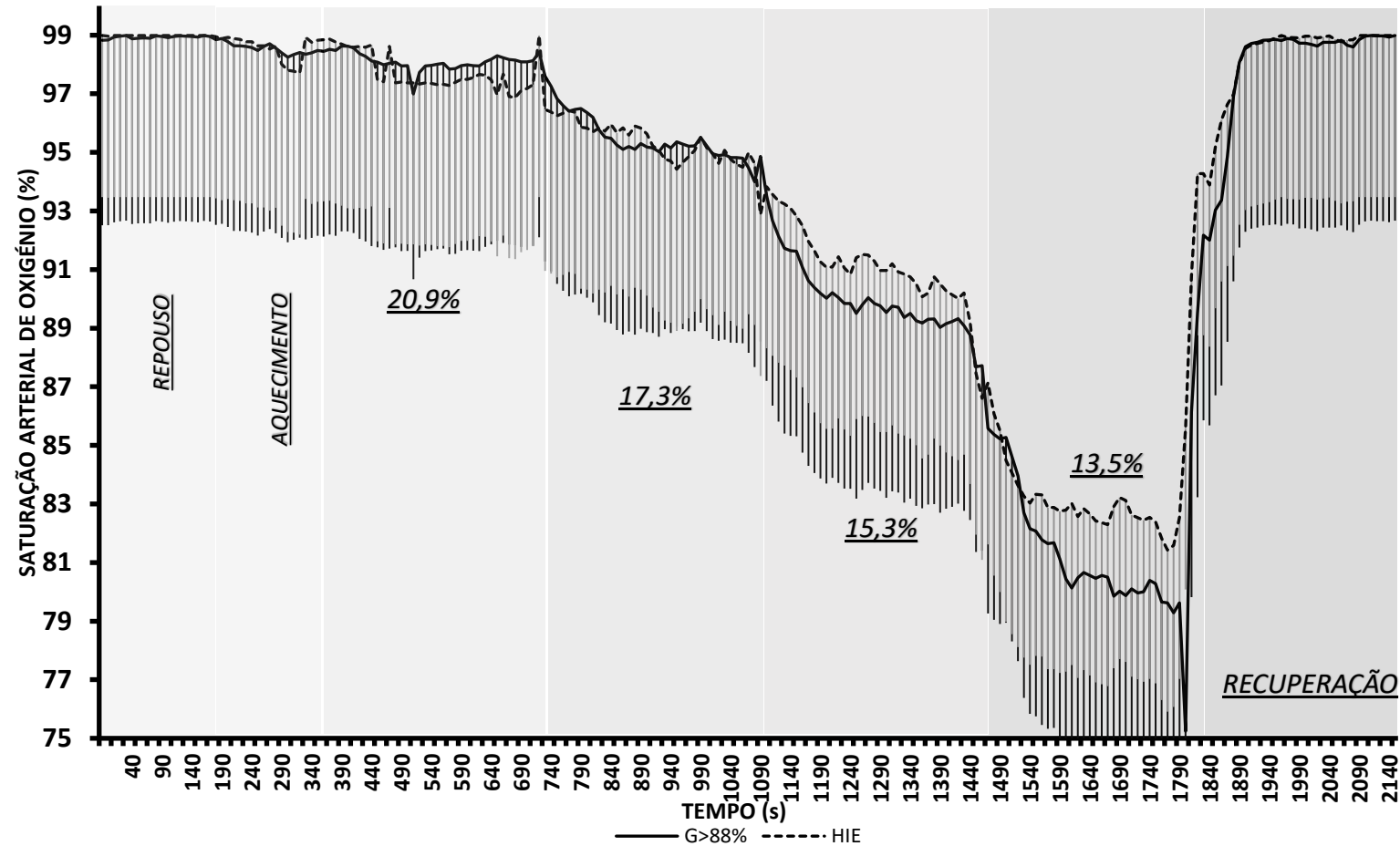


Tabela 12- Caracterização da resposta cardiovascular, desempenho, ventilatórias e metabólicas durante o teste de carga constante em hipóxia incremental. Os valores são médias (desvios padrão).

VARIÁVEL	NORMOXIA (20,9%)		HIPÓXIA 1 (17,3%)		HIPÓXIA 2 (15,3%)		HIPÓXIA 3 (13,5%)		ANOVA FRIEDMAN	
	DP		DP		DP		DP		$\chi^2$	P
<b>RPE</b>	11,85	2,11	12,90	1,89	13,84	1,42	14,95	1,61	40,48	<b>0,00*</b>
<b>Eficiência (<math>L \cdot watt^{-1} \cdot min^{-1}</math>)</b>	1,91	0,42	1,99	0,39	2,03	0,43	2,02	0,50	6	0,11
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>	97,95	2,00	95,47	1,93	90,49	3,13	82,54	6,37	55,62	<b>0,00*</b>
<b>O<sub>2</sub> Hb (uM)</b>	89,09	33,30	97,48	18,91	100,37	14,57	98,75	17,93	24,41	<b>0,00*</b>
<b>HHb (uM)</b>	36,09	11,60	38,83	10,97	42,49	11,39	46,75	13,77	41,97	<b>0,00*</b>
<b>Hbtot (uM)</b>	125,19	39,63	136,32	23,19	142,86	19,01	145,50	21,76	32,94	<b>0,00*</b>
<b>TOI (%)</b>	70,96	6,05	71,49	5,75	70,33	5,91	67,91	7,63	21,38	<b>0,00*</b>
<b>HbDiff (uM)</b>	53,06	30,30	58,67	20,46	57,89	17,96	51,99	23,44	15,70	<b>0,01*</b>
<b>Lactato (mmol)</b>	2,08	1,60	2,17	2,51	2,30	4,89	3,51	0,37	19,08	<b>0,00*</b>
<b>P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> (mmHg)</b>	97,35	3,62	78,58	4,66	69,44	5,83	59,13	6,60	60,00	<b>0,00*</b>
<b>P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	48,32	2,79	46,98	2,58	44,93	2,85	42,03	3,08	57,66	<b>0,00*</b>
<b><math>\dot{V}O_2</math> (<math>L \cdot min^{-1}</math>)</b>	2,51	0,50	2,65	0,45	2,67	0,44	2,64	0,50	6,84	0,77
<b><math>\dot{V}CO_2</math> (<math>L \cdot min^{-1}</math>)</b>	2,30	0,53	2,62	0,43	2,71	0,43	2,84	0,44	49,98	<b>0,00*</b>
<b><math>\dot{V}E</math> (<math>L \cdot min^{-1}</math>)</b>	45,39	10,40	52,56	10,42	57,17	10,91	63,50	13,00	58,86	<b>0,00*</b>
<b><math>\dot{V}E/O_2</math> (<math>L \cdot min^{-1}</math>)</b>	17,85	1,37	19,74	1,64	21,21	1,66	23,82	2,26	60,00	<b>0,00*</b>
<b><math>\dot{V}E/CO_2</math> (<math>L \cdot min^{-1}</math>)</b>	19,57	1,13	19,88	1,22	20,72	1,19	21,98	1,53	56,94	<b>0,00*</b>
<b>RER</b>	0,92	1,06	0,99	0,96	1,02	0,97	1,07	0,89	46,26	<b>0,00*</b>
<b>FC (bpm)</b>	98,47	57,36	118,18	51,88	125,70	50,10	125,50	57,54	45,66	<b>0,00*</b>
<b>BF (<math>L \cdot min^{-1}</math>)</b>	23,01	3,51	24,22	3,64	26,05	3,83	27,61	4,28	39,78	<b>0,00*</b>

LEGENDA: Percepção subjetiva do esforço (**RPE**), saturação arterial de O<sub>2</sub> (**SaO<sub>2</sub>**), pressão alveolar de O<sub>2</sub> (**PAO<sub>2</sub>**), hemoglobina saturada de O<sub>2</sub> (**HbO<sub>2</sub>**), hemoglobina desaturada de O<sub>2</sub> (**HHb**), hemoglobina total (**Hbtot**), taxa de oxigenação (**TOI**), diferença entre a HHb e a HbO<sub>2</sub> (**HbDIFF**), concentração de lactato (**lactato**), pressão parcial de oxigênio no final da expiração (**P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>**), pressão parcial de dióxido carbono no final da expiração (**P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>**), consumo de oxigênio ( **$\dot{V}O_2$** ), produção de dióxido de carbono ( **$\dot{V}CO_2$** ), quociente respiratório (**RER**), frequência respiratória (**BF**), ventilação ( **$\dot{V}E$** ), equivalente respiratório de O<sub>2</sub> ( **$\dot{V}E/O_2$** ), equivalente respiratório de VCO<sub>2</sub> ( **$\dot{V}E/CO_2$** ), frequência cardíaca (**FC**). \* Significativamente diferente entre condições para  $p \leq 0,01$ .

## 2.2. Comportamento das diferentes variáveis no teste de carga constante em regime de intensidade moderado

### *Eficiência, RPE*

Durante a aplicação do protocolo experimental a eficiência não sofreu qualquer tipo de alteração significativa entre as diferentes  $F_iO_2$  ( $p=0,11$ ) (*vide* figura 19b), mas os valores médios referentes à percepção subjetiva do esforço (RPE) (*vide* figura 19a) aumentaram ao longo das diferentes transições hipóxicas (17,3=8%, 15,3=17% e 13,5=25%), comparativamente aos valores médios da RPE no patamar 20,9 (12 pontos). As diferenças entre as diferentes  $F_iO_2$  foram significativas ( $p\leq 0,01$ ). Verificou-se que os patamares apresentaram diferenças significativas nas transições 15,3 ( $p\leq 0,05$ ) e 13,5 ( $p\leq 0,01$ ) relativamente a 20,9 e entre as transições 15,3 e 13,5 ( $p\leq 0,05$ ).

A sensação de fadiga foi mais acentuada na transição de 15,3 para 13,5.

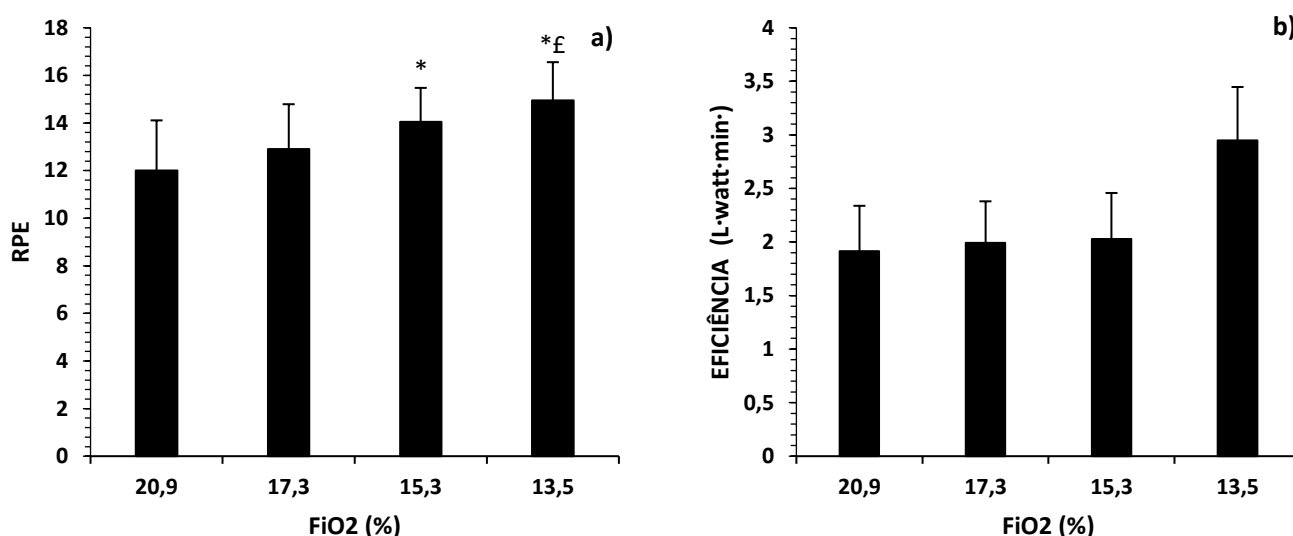


Figura 19- Eficiência e percepção subjetiva do esforço (RPE) nas diferentes  $F_iO_2$ . \* Diferença significativa para  $p\leq 0,05$ , para a normóxia (20,9), para a 2ª hipóxia (15,3%) (£)

### *$S_aO_2$ , $O_2Hb$ , $HHb$ , $Hbtot$ , $TOI$ , $Hb_{DIFF}$*

Como podemos observar pela reta de tendência linear projetada na figura 20, a  $S_aO_2$  teve um decaimento linear, apresentando diferenças significativas entre patamares  $p=0,00$ .

No patamar 15,3 e 13,5 as  $S_aO_2$  são menores do que o patamar 20,9, nomeadamente, -29% e -39%. As transições 15,3 e 13,5 diferem da 20,9 ( $p=0,00$ ) e o patamar 13,5 difere de 17,3 ( $p=0,00$ ).

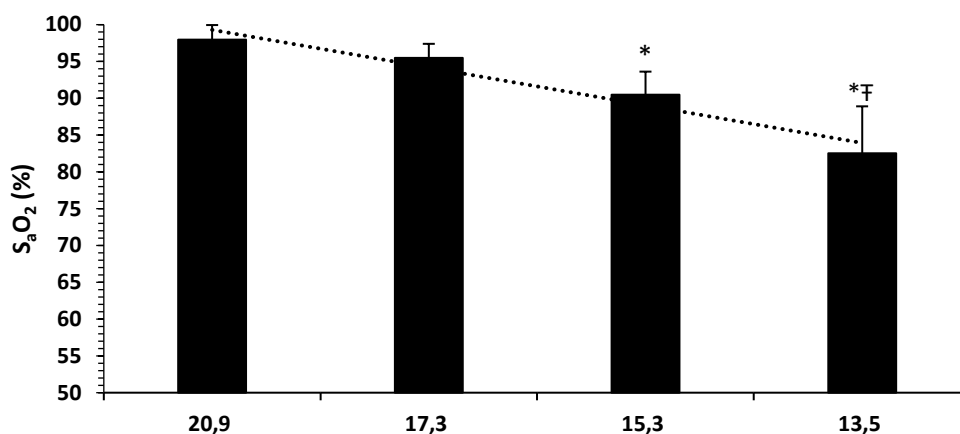


Figura 20- Valores médios da saturação arterial de oxigénio nas diferentes transições hipóxicas. Legenda: Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a normóxia (20,9%) (\*) e diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a 1ª hipóxia (17,3%) (T)

O valor médio da diferença entre a hemoglobina saturada e a hemoglobina desaturada (HbDIFF) aumentou significativamente nos dois primeiros patamares em hipóxia (17,3 e 15,3), sofrendo um decréscimo não significativo no terceiro patamar hipóxico (13,5). A HbDIFF apresenta diferenças significativas ( $p=0,01$ ) nas diferentes transições (*vide* figura 21).

O patamar 20,9 difere significativamente de 17,3 ( $p=0,015$ ) em 11% e de 15,3 ( $p=0,01$ ) em 9%.

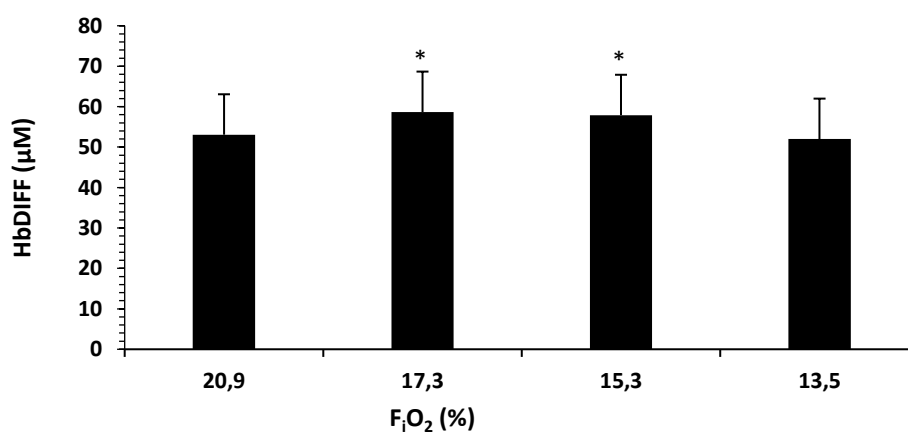


Figura 21- Diferença entre os valores médios da hemoglobina saturada e a hemoglobina não saturada (HbDIFF). Legenda: Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a normóxia (20,9%) (\*)

A figura 22 descreve o comportamento dos valores médios da hemoglobina saturada de oxigénio ( $O_2Hb$ ) ao longo do protocolo experimental. Os valores médios desta variável

tendem a aumentar significativamente até ao patamar 15,3 e depois estabilizam em 13,5. Existe um aumento de 9% em 17,3, um aumento de 13% em 15,3 e um aumento de 11% no patamar 13,5, relativamente ao patamar 20,9. Quando aplicado o teste de Friedman observou-se que existem diferenças entre os patamares ( $p=0,00$ ). Entre pares verificou-se que 17,3 ( $p=0,010$ ), 15,3 ( $p=0,004$ ) e 13,5 ( $p=0,00$ ) diferem significativamente do patamar 20,9.

Os valores médios de HHb tendem a aumentar ao longo dos patamares (*vide* figura 22), nomeadamente, 8% na primeira transição, 18% na segunda transição e 30% na última transição. Entre si, as transições são significativamente diferentes ( $p=0,00$ ). Observou-se que os patamares 15,3 ( $p=0,00$ ) e 13,5 ( $p=0,00$ ) diferem de 20,9 e 17,3 (15,3,  $p=0,50$ ; 13,5,  $p=0,00$ ).

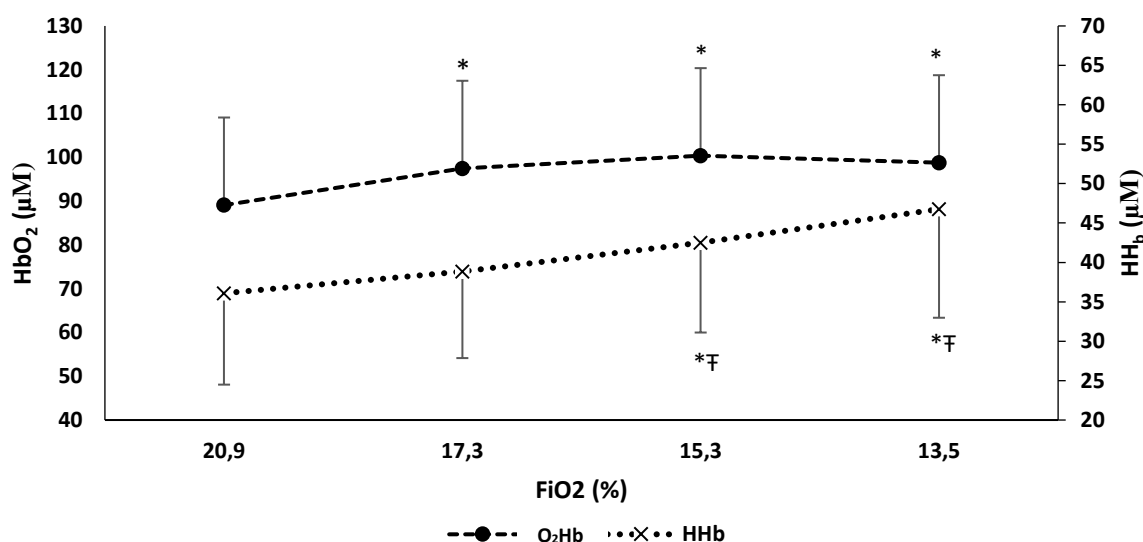


Figura 22- Descrição dos valores médios da hemoglobina saturada (O<sub>2</sub>Hb), da hemoglobina não saturada (HHb) nas diferentes F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>. Legenda: (\*) Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a normóxia (20,9%) e (F) diferença significativa para a 1ª hipóxia para  $p \leq 0,05$  (17,3%)

Os valores médios da hemoglobina total (Hb<sub>tot</sub>) também aumentaram durante o protocolo experimental (17,3=9%; 15,3=14% e 13,5=16%) relativamente ao exercício em 20,9. Entre si, os patamares apresentaram diferenças significativas ( $p=0,00$ ) sendo que, os patamares 15,3 ( $p=0,00$ ) e 13,5 ( $p=0,00$ ) diferiram da 20,9 (*vide* figura 23).

Os valores médios da taxa de oxigenação tecidual (TOI), que ilustram os níveis de oxigenação tecidular, aumentaram 1% em 17,3 e decaíram 1% e 4% em 15,3 e 13,5, respetivamente (*vide* figura 23). São evidentes diferenças entre patamares ( $p=0,00$ ). Entre

pares, 13,5 revelou diferenças significativas para as restantes transições (20,9,  $p=0,01$ ; 17,3=0,007; 15,3,  $p=0,00$ ).

Os valores médios do TOI correlacionaram-se inversamente com os valores médios da HHb ( $R=-0,827$ ) e positivamente com os valores médios da HbDIFF ( $R=0,853$ ) (vide tabela 13).

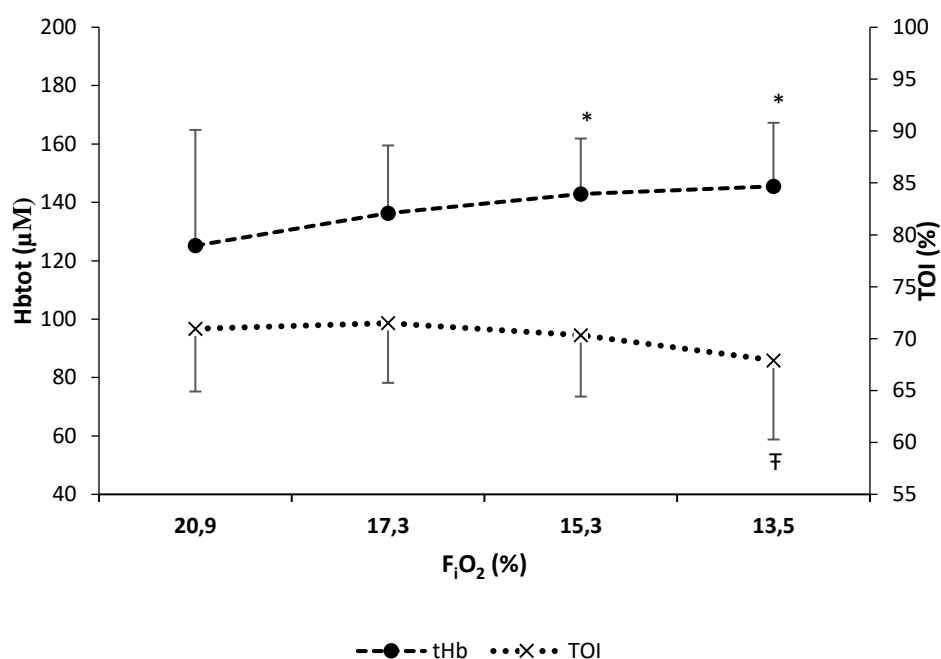


Figura 23- Descrição dos valores médios da hemoglobina total (Hbtot), da taxa de oxigenação (TOI) nas diferentes  $F_{iO_2}$ . Legenda: Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a normóxia (20,9%) (\*) e diferença significativa, para  $p \leq 0,05$  para 20,0, 17,3 e 15,3 (F)

Tabela 13- Correlações das variáveis hematológicas durante o teste de carga constante em hipóxia incremental.

	HbO <sub>2</sub>	HHb	Hbtot	TOI	HbDIFF
SaO <sub>2</sub>	-,362**	-,381**	-,500**	,176	-,059
HbO <sub>2</sub>		,196	,782**	,342**	,736**
HHb			,716**	-,827**	-,457**
TOI					,853**

Legenda: Saturação arterial de oxigénio ( $S_{aO_2}$ ); hemoglobina desaturada (HHb); hemoglobina saturada de oxigénio (HbO<sub>2</sub>); índice de oxigenação (TOI); hemoglobina total (Hbtot). \* Significativa para  $p < 0,05$ ; \*\* significativa para  $p < 0,01$ . A negrito estão indicadas as correlações que apresentam valores altos.

$[La^-]$ ,  $P_{et}O_2$ ,  $P_{et}CO_2$ ,  $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $RER$ ,  $E/O_2$ ,  $E/CO_2$

A figura 24 ilustra a formação de lactato ao longo do protocolo experimental. Segundo a curva de tendência descrita no gráfico, existe um aumento não linear da concentração de lactato ( $[La^-]$ ).

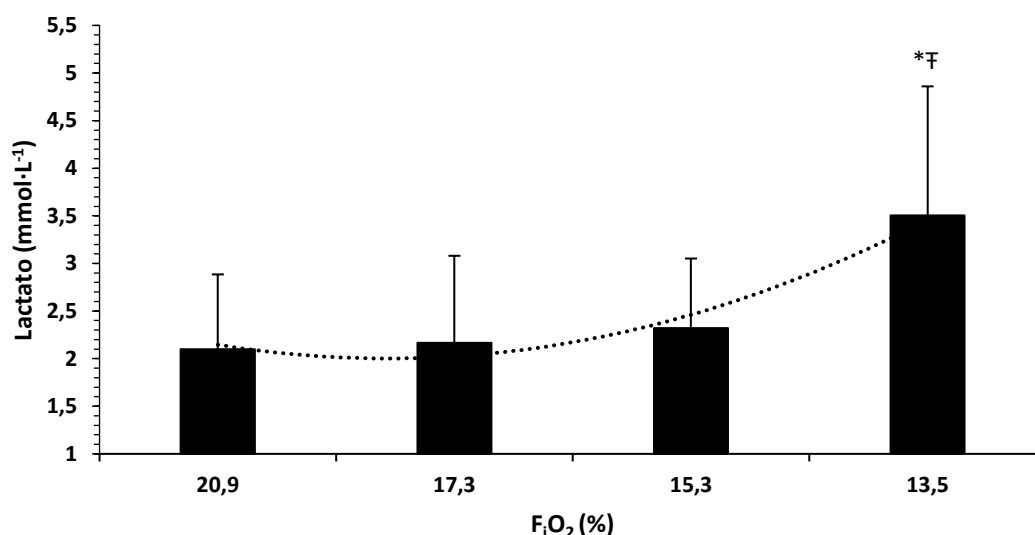


Figura 24- Descrição dos valores médios da concentração de lactato ( $[La^-]$ ) nas diferentes  $F_{iO_2}$ . Legenda: diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a normóxia (20,9%) (\*) e diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a 1ª hipóxia (17,3%) (F)

A linha de base do  $[La^-]$  foi o valor médio de  $2,08 \pm 0,78 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ , registado no patamar 20,9. A acumulação de  $[La^-]$  iniciou-se no patamar de 17,3, com um valor médio de  $2,2 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ , o que corresponde a 27% de aumento sobre os valores de normóxia; no patamar 15,3 os valores médios registados foram de  $2,5 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$  o que equivale a um incremento de 42% e, por último, no patamar 13,5, registaram-se valores médios de  $3,5 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$  o equivalente a um incremento de 68%. patamar de 13,5 diferiu significativamente dos patamares 17,3 ( $p=0,15$ ) e 20,9 ( $p=0,00$ ) (*vide* figura 24).

Nos diferentes patamares, a pressão final exalada de dióxido de carbono ( $P_{et}CO_2$ ) diminuiu durante o exercício nas diferentes  $F_{iO_2}$ , sendo o patamar 20,9, significativamente maior que 17,3 (-3%), 15,3 (-7%) e 13,5 (-13%) (*vide* figura 25a).

O  $\dot{V}O_2$  (*vide* figura 25b) não sofreu qualquer alteração significativa nas diferentes transições, como se pode verificar pelo valor obtido pelo teste de Friedman,  $p=0,77$ .

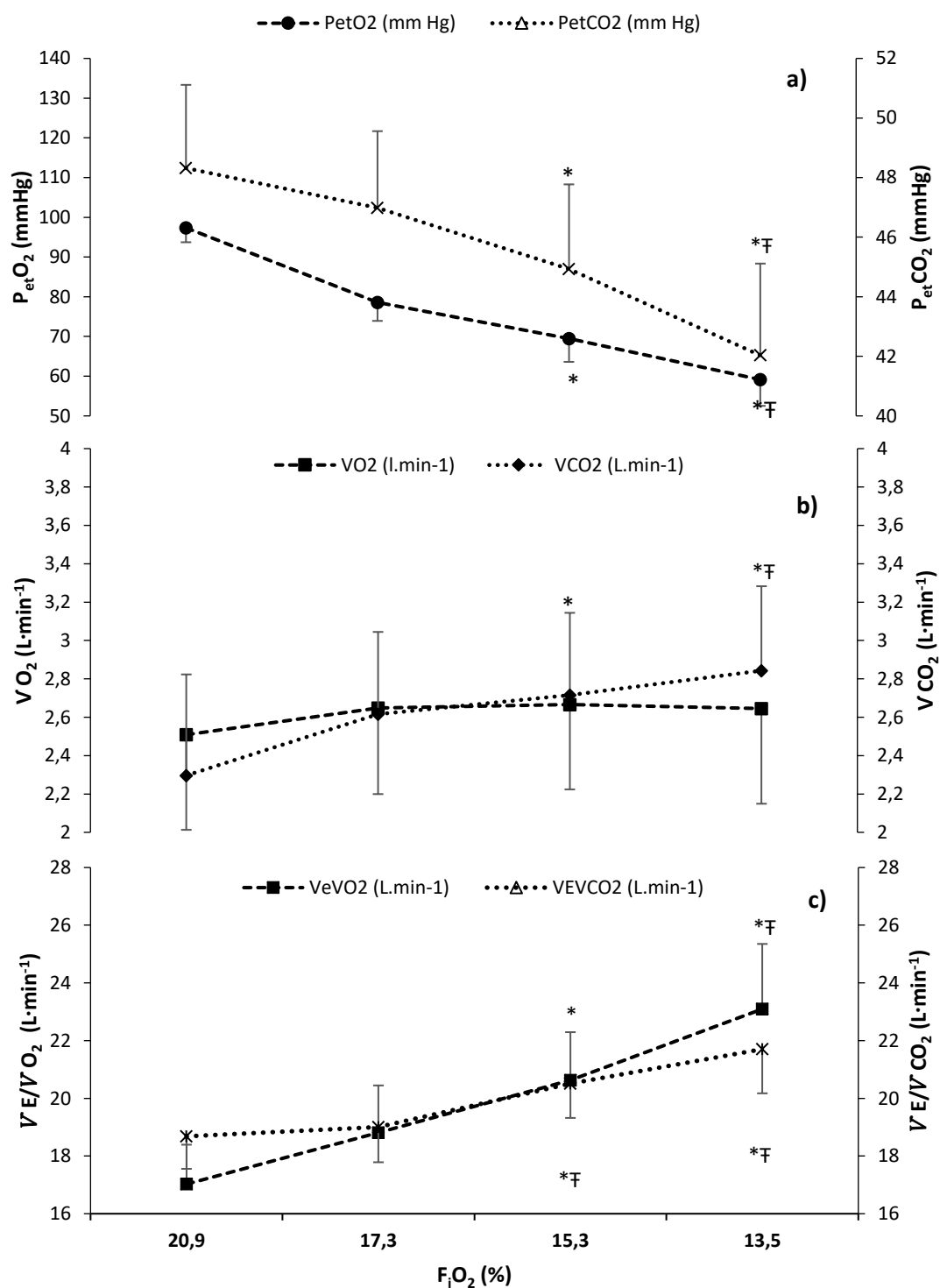


Figura 25- Valores médios das variáveis metabólicas durante o teste de carga constante em hipóxia incremental. Legenda: consumo de  $O_2$  ( $\dot{V}O_2$ ), volume produção de dióxido carbono ( $\dot{V}CO_2$ ), da pressão final exalada de  $CO_2$  ( $P_{et}CO_2$ ), da pressão final exalada de  $O_2$  ( $P_{et}O_2$ ), equivalente respiratório de  $O_2$  ( $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ ) e do equivalente respiratório de  $CO_2$  ( $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ) nas diferentes  $F_{iO_2}$ . Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a normóxia (20,9%) (\*) e diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a 1ª hipóxia (17,3%) (F)



A figura 25b descreve a produção de dióxido de carbono ( $\dot{V}\text{CO}_2$ ) durante o protocolo experimental. Este parâmetro aumenta durante as transições: 14,5% em 17,3, 18% em 15,3 e 24% em 13,5. O comportamento do  $\dot{V}\text{CO}_2$  é inversamente proporcional à pressão final exalada de oxigénio ( $P_{\text{etO}_2}$ ), isto é, enquanto o  $P_{\text{etO}_2}$  decresce (10% a cada patamar) o  $\dot{V}\text{CO}_2$  aumenta. Na comparação dos pares, de cada uma das variáveis citadas, o comportamento apresentado foi idêntico. Os pares 15,3 e a 13,5 diferem da 20,9 ( $p=0,00$ ) e a 13,5 difere de 17,3 ( $p=0,00$ ).

Verificou-se ainda que durante o exercício, a manipulação da  $F_{\text{IO}_2}$  correlacionou-se positivamente com a diminuição da  $P_{\text{etO}_2}$  ( $r=0,99$ ), ilustrada no gráfico da figura 26.

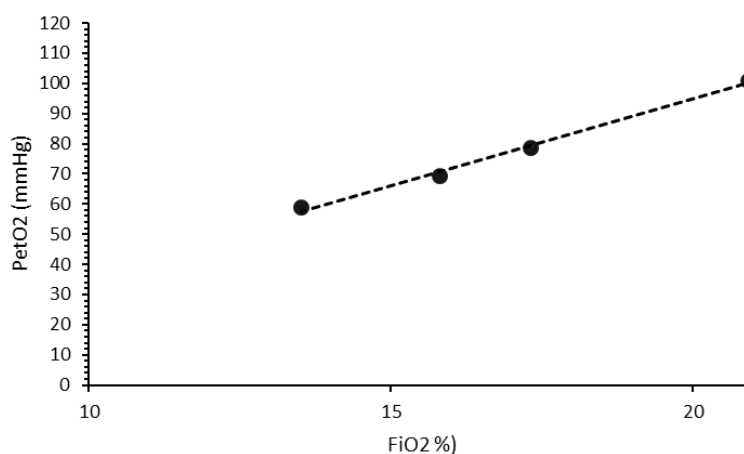


Figura 26- Correlação entre  $F_{\text{IO}_2}$  e a  $P_{\text{etO}_2}$  durante o protocolo de hipóxia incremental

O comportamento dos equivalentes respiratórios é ilustrado na figura 25c. Em exercício moderado o valor médio do equivalente respiratório de dióxido de carbono ( $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{CO}_2$ ) é maior do que o valor médio do equivalente respiratório de oxigénio ( $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{O}_2$ ) ( $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{CO}_2=18,7\pm1,1 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ ;  $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{O}_2=17,0\pm1,4 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ ).

Na segunda transição hipóxica (15,3) a homeostasia metabólica vê-se alterada, facto este que pode ser comprovado pela aproximação dos valores médios de ambas as variáveis, sendo que, existe um ligeiro decréscimo do  $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{CO}_2$  e um crescimento exponencial da  $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{O}_2$ . Durante a última transição hipóxica (13,5) a reta que descreve o comportamento da  $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{O}_2$  sobrepõe-se sobre a de  $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{CO}_2$  ( $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{O}_2=23,1\pm2,2$ ;  $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{CO}_2=21,7\pm1,5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ ).

Os patamares, de ambas as variáveis, apresentam diferenças entre si,  $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{CO}_2$  para um  $p=0,00$  e o  $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{O}_2$  para um  $p=0,00$ . Entre pares podemos verificar que as transições 15,3

e 13,5, diferem significativamente da 20,9 ( $p=0,00$ ) (*vide* figura 25c), em ambas as variáveis. No  $\dot{V}E/\dot{V}O_2$  também registámos que o par 13,5 difere significativamente de 17,3 ( $p=0,00$ ), assim como, 15,3 ( $p=0,029$ ) e 13,5 ( $p=0,00$ ) de 17,3.

Os valores médios do quociente de trocas respiratórias (RER) (*vide* figura 27) aumentaram durante o exercício moderado, nomeadamente, 9% (17,3), 12% (15,3) e 18% (13,5). O teste de Friedman confirma que existem diferenças significativas entre os patamares ( $p=0,009$ ). Entre pares, observamos que as transições 17,3 ( $p=0,02$ ), 15,3 ( $p=0,00$ ) e 13,5 ( $p=0,00$ ) diferiram significativamente da 20,9 e que 13,5 ( $p=0,002$ ) diferiu significativamente de 17,3.

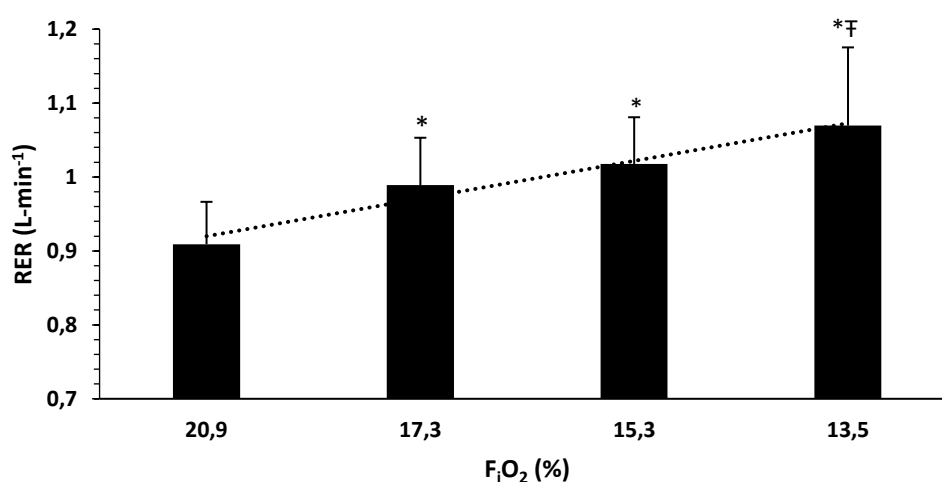


Figura 27- Descrição dos valores médios do quociente respiratório (RER) nas diferentes

$F_iO_2$  no exercício de carga constante, no domínio de intensidade moderado. Legenda:

Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a normóxia (20,9%) (\*) e diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a 1ª hipóxia (17,3%) (F)

### $FC$ , $\dot{V}E$ , $BF$

Podemos observar na figura 28 que a ventilação pulmonar ( $\dot{V}E$ ) tende a aumentar linearmente, de acordo com a reta de tendência linear traçada no gráfico. A  $\dot{V}E$  difere significativamente entre patamares, para um  $p=0,00$ . As transições 15,3 e 13,5 diferiram da 20,9 ( $p=0,00$ ) evidenciando um aumento de 16% e 40% nos seus valores médios, respetivamente, e a transição 13,5 diferiu da transição 17,3 ( $p=0,00$ ), verificando-se um aumento de 9% nos valores médios.

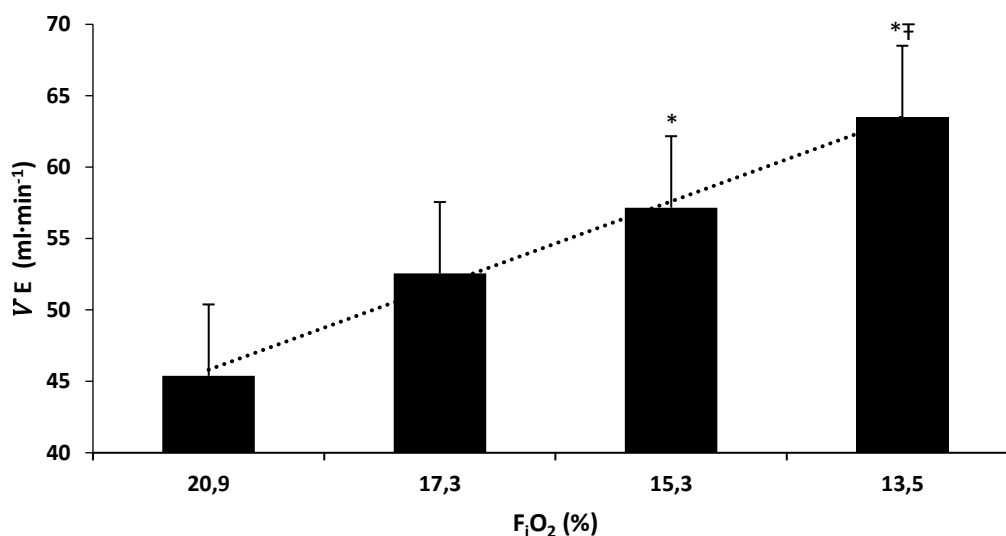


Figura 28- Descrição dos valores médios da ventilação ( $\dot{V}E$ ) nas diferentes  $F_{I}O_2$ , no exercício de carga constante, no domínio de intensidade moderado. Legenda: Diferença significativa, para  $p < 0,05$ , para a normóxia (20,9%) (\*) e diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a 1ª hipóxia (17,3%) (F)

Durante a realização do teste de carga constante em hipóxia incremental, os valores médios da  $\dot{V}E$  correlacionam-se inversamente com os valores médios da  $S_aO_2$  ( $r = -0,634$ ) (vide tabela 14).

O aumento da ventilação é, em parte, reflexo do aumento da frequência respiratória (BF). Os dados obtidos indicam um aumento de 5% na transição 17,3, 13% na 15,3 e 20% na 13,5, sendo estes aumentos significativos ( $p = 0,00$ ). As transições 15,3 e 13,5 diferiram da 20,9 ( $p = 0,00$ ) e 13,5 diferiu de 17,3 ( $p = 0,00$ ) (vide figura 29).

A atividade cardíaca também se vê afetada durante o exercício moderado em altitude simulada, aumentando linearmente (vide figura 29). Entre si, as transições apresentaram diferenças significativas para um  $p = 0,00$ . Observou-se que os patamares 15,3 e 13,5 apresentaram um aumento significativo para 20,9 ( $p = 0,00$ ) e 13% nos seus valores médios, e o patamar 13,5 teve um aumento significativo de 6% para 17,3 ( $p = 0,00$ ).

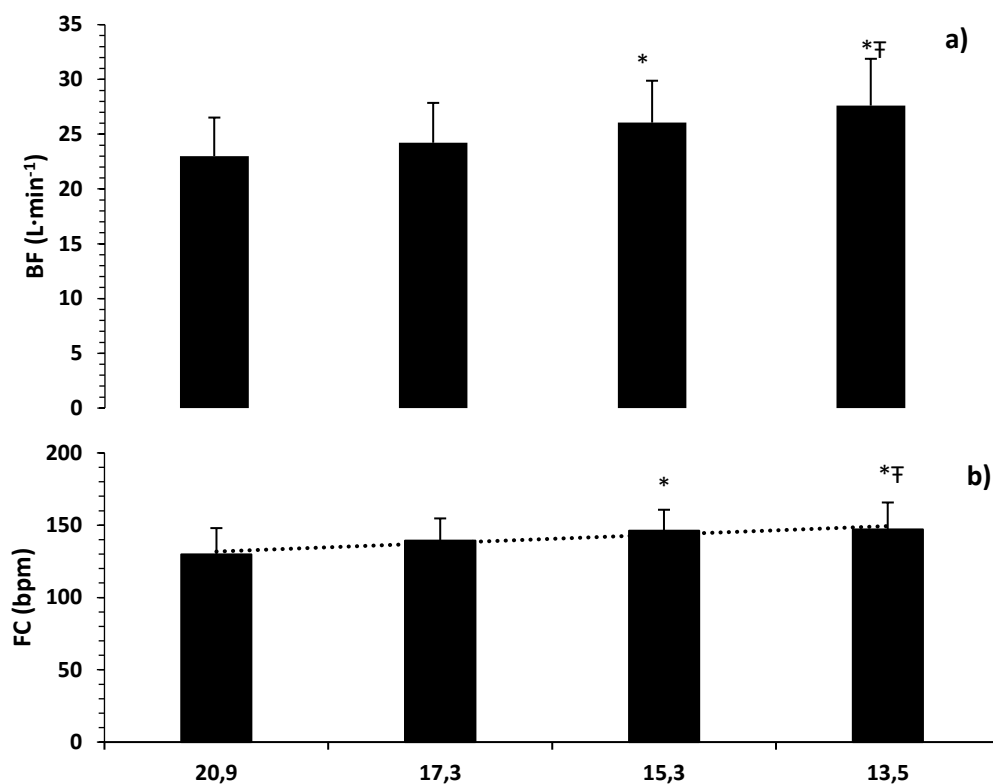


Figura 29- Descrição dos valores médios da frequência cardíaca (*FC*) e frequência respiratória (*BF*) nas diferentes  $F_iO_2$  no exercício de carga constante, no domínio de intensidade moderado. Legenda: Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a normóxia (20,9%) (\*) e diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a 1ª hipóxia (17,3%) (†)

Tabela 14-Matriz de correlações de variáveis metabólicas e respiratórias

	$P_{et}O_2$	RER	BF	$\dot{V}_E$	$PAO_2$	$\dot{V}CO_2$
$SaO_2$	<b>,859*</b>	-,540	-,423	-,591	<b>,795*</b>	-,463
$P_{et}O_2$		<b>-,620*</b>	-,378	-,545	<b>,942*</b>	-,426
RER			,487	,261	<b>-,796*</b>	,336
BF				,330	-,442	,246
$\dot{V}_E$					-,501	<b>,843*</b>

Legenda: Saturação arterial de oxigénio ( $S_aO_2$ ); pressão alveolar de oxigénio ( $PAO_2$ ); frequência respiratória (BF); quociente respiratório (RER); da pressão final exalada de  $CO_2$  ( $P_{et}CO_2$ ), da pressão final exalada de  $O_2$  ( $P_{et}O_2$ ), nas diferentes  $F_iO_2$  no exercício de carga constante, no domínio de intensidade moderado, ventilação pulmonar ( $\dot{V}_E$ ). Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a normóxia (20,9%) \* Significativa para  $p \leq 0,05$ ; \*\* significativa para  $p \leq 0,01$

### 3. Discussão de resultados

No estudo IV os atletas realizaram um teste de carga constante com exposição contínua a diferentes níveis de altitude simulada, com o objetivo de observar se a restrição no fluxo normal de oxigénio, imposto pela exposição à altitude simulada, pode alterar o equilíbrio metabólico que está implícito no exercício moderado realizado ao nível do mar.

Também foi nosso intuito, determinar se o comportamento da  $S_aO_2$  e da oxigenação tecidual local, nas diferentes altitudes simuladas, podem ser influenciados pela *HIE* decorrente do exercício progressivo máximo em normóxia.

#### 3.1. Testes progressivos máximos vs testes de carga constante

A adequação do tipo de protocolo e teste usado para testar a capacidade funcional do sistema cardiovascular de indivíduos pertencentes a diferentes populações é um aspeto chave na medicina do desporto e no treino desportivo (Borel, *et al.*, 2013). Usualmente são considerados dois tipos de testes, os testes progressivos máximos (TPM) e os testes de carga constante (CWR) (Puente-Maestu *et al.*, 2016; Palange *et al.*, 2007).

Os TPM são o “*gold standart*” usado na avaliação e prescrição do exercício para o treino desportivo (Noonan e Dean, 2000). Este tipo de teste foi pensado para testar os limites da tolerância humana e para a obtenção de parâmetros que permitam uma predição do desempenho e ajuste das cargas de treino, como o são, os limares ventilatórios e o  $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$  (Bentley *et al.*, 2007). Por outro lado, o CWR é utilizado para analisar a tolerância ao exercício físico e as limitações funcionais, principalmente em populações com afeções do foro respiratório (*i.e.*, doença pulmonar obstrutiva crónica) após intervenções de carácter farmacológico e não farmacológico (Borel, *et al.*, 2013; Puente-Maestu, *et al.*, 2016; Palange, *et al.*, 2007) e tem como principal objetivo analisar e descrever o exercício num domínio de intensidade específico, o que muitas vezes se relaciona e ajusta a tarefas que utilizamos na nossa vida diária (Casaburi e Porszasz, 2009).

O CWR tem vindo a ser cada vez mais usado nas ciências do desporto, como meio para analisar as cinéticas do consumo de oxigénio a nível pulmonar e tecidual (Jones *et al.*, 2012; Koike *et al.*, 1995), permitindo uma análise detalhada em diferentes situações de exercício, em respostas a diferentes tipos de recuperação, em situações ambientais extremas e em intervenções de carácter farmacológico (Myers, *et al.*, 2009). Segundo Lucia *et al.* (2002), os CWR são um instrumento que pode fornecer informações

importantes sobre a eficiência metabólica dos atletas e que pode tornar os testes de laboratório mais próximos das condições reais no terreno.

Para que o CWR seja efetivo, necessita de existir uma standardização do domínio de intensidade do exercício entre sujeitos, para que o erro e a variação intraindividual e entre sujeitos, seja menor (Puentes-Maestu, *et al.*, 2016; Borel, *et al.*, 2013). Para o efeito, Casaburi e Porszasz (2009) propuseram que a normalização da intensidade do exercício, seja efetuada através do cálculo percentual relativamente ao trabalho máximo efetuado. Para a realização do presente estudo, os procedimentos preparatórios prévios à realização do exercício em altitude simulada implicaram o ajustamento e normalização do domínio de intensidade do exercício, a cada um dos indivíduos, nomeadamente, temperatura ambiente, cadência de pedalada, trabalho externo (potência da bicicleta), velocidade de deslocamento e intensidade do exercício. Durante o teste de carga constante apenas foi manipulado o fluxo de oxigénio corrente para simularmos as condições verificadas nas altitudes de 1500 m, 2500m e 3500m. Deste modo, a variabilidade intraindividual resultante, foi reduzida ao máximo.

Segundo Yamamoto e Tabira (2014) as respostas fisiológicas em ambos os testes (*i.e.*, TPM e CWR) são diferentes, pese embora o facto de que ambos tenham como objetivo identificar quais os fatores que limitam o exercício e a tolerância individual ao exercício. Uma das respostas que difere é a forma como atingimos o  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  em cada uma das situações. O  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  durante os TPM está relacionado com a capacidade de difusão do oxigénio para a musculatura esquelética ativa e da oxigenação muscular (Shibuya e Tanaka, 2003) e nos testes CWR, está muito dependente da capacidade que as células detêm para gerar ATP (Bassett e Howley, 2000). Isto permite-nos constatar que a capacidade de extração de  $O_2$  para a musculatura esquelética ativa pode ser considerada a principal diferença entre testes. Yamamoto e Tabita (2014) confirmam esta constatação já que, para níveis idênticos de  $\dot{V}O_2$  pulmonar, os níveis de HHb foram maiores durante o CWR, em comparação com o TPM. A diferença pode ser atribuída ao aumento de lactato sanguíneo na circulação, o que favorece um aumento da libertação do  $O_2$  a partir da Hb, devido ao desvio da curva de dissociação da hemoglobina para a direita (efeito de Bohr) (Stringer *et al.*, 1994).

Deste modo, podemos considerar que os CWR constituem um instrumento viável para aferirmos de que forma os diversos sistemas fisiológicos (*i.e.*, pulmonar, cardiovascular e muscular) se coordenam e reequilibram, face a uma limitação fisiológica imposta pela diminuição do fluxo inspiratório de  $O_2$ .

### **3.2. Implicações da altitude simulada no exercício de carga constante no domínio de intensidade moderado**

#### **3.2.1. Comportamento da saturação arterial de oxigénio**

O estudo do comportamento da  $S_aO_2$  permite-nos estimar a quantidade de  $O_2Hb$ , relativamente à  $Hb_{tot}$  presente no sangue arterializado e representa a quantidade de  $O_2$  transportado para os tecidos. A análise deste parâmetro, durante o teste de CWT, é um indicador que nos permite inferir sobre as condições de transporte do  $O_2$  e aferir sobre a severidade das hipoxemias.

Sabemos que a  $S_aO_2$  é o mecanismo que despoleta a perturbação do equilíbrio metabólico e gera alterações da resposta fisiológica, nomeadamente, do sistema cardiorrespiratório, como forma de manter a oxigenação dos tecidos e repor a homeostasia perdida.

Está descrito que os valores da  $S_aO_2$  tendem a diminuir 5% a 13% em altitudes situadas entre os 2000-3000 metros (Heubert, *et al.*, 2005; Woorons, *et al.*, 2007a; Amann, Eldridge, *et al.*, 2006; Wehrlin e Hallen, 2006; Faiss, *et al.*, 2013). O nosso estudo corrobora estes resultados, uma vez que se verificou um decréscimo médio de 5% a cada mil metros de altitude simulada.

No entanto, nenhum dos estudos citados faz qualquer referência ou associa um valor mínimo que perturbe o equilíbrio metabólico e promova uma alteração na fonte utilizada para formar energia. Os resultados do presente estudo sugerem que uma altitude simulada correspondente aos 2500 metros promove um decréscimo acentuado da  $S_aO_2$  e induz uma alteração na fonte energética utilizada, o que pode ser entendido como o limiar a partir do qual o equilíbrio metabólico é perturbado.

#### **3.2.2. Resposta cardiorrespiratória e metabólica a diferentes altitudes simuladas**

Em altitude a alteração do paradigma metabólico que se regista com o aumento da severidade da hipóxia, deve ser precedido de um reajuste metabólico que preserve a capacidade de gerar energia para a produção de trabalho mecânico. Esse reajuste só será possível se existir um correto aporte de  $O_2$  aos órgãos e tecidos. Assim sendo, a resposta cardiorrespiratória ao estímulo hipóxico é determinante para a captação, perfusão e difusão do  $O_2$  do ar ambiente para os tecidos e órgãos e para a formação de energia.

É sabido que o aumento da  $FC$  e da  $\dot{V}E$  são mecanismos necessários à manutenção dos níveis de  $\dot{V}O_2$  durante o exercício em altitude simulada (Wagner, 2010b; Mekjavic *et al.*, 1987).

Uma das respostas primárias ao decréscimo da oxigenação é o aumento da resposta ventilatória à hipóxia, que se traduz num aumento da  $\dot{V}E$  e da frequência respiratória (Adamos, *et al.*, 2008; Ward e Nguyen, 1991; Faiss, *et al.*, 2013). Nos diversos estudos o incremento registado na  $\dot{V}E$  varia entre os 10 e os 26  $L \cdot min^{-1}$ , variando conforme a intensidade do estímulo hipóxico. Os resultados obtidos neste estudo confirmam o descrito na literatura, uma vez que se observou um aumento significativo da frequência respiratória nos patamares 15,3 (122%) e 13,5 (174%) e da  $\dot{V}E$ , sendo que, a  $\dot{V}E$  registou um aumento médio de 5,90  $L \cdot min^{-1}$ , a cada mil metros, o que corresponde a uma diferença percentual significativa nos patamares 15,3 (186%) e 13,5 (281%), para o exercício em normóxia.

Além da  $\dot{V}E$ , outro processo fisiológico importante é a difusão entre os capilares e o interstício no transporte de gases para os tecidos. Sabemos que a função primária do sistema respiratório é colocar o sangue em contato com o ar atmosférico. Como tal, é importante que possamos entender como se processa a relação entre a perfusão sanguínea e a  $\dot{V}E$ , tanto ao nível alveolar, quanto no pulmão como um todo. Para que as trocas gasosas ocorram de forma adequada, deve existir um equilíbrio entre a capacidade de ventilar e a perfusão sanguínea alveolar.

Têm sido vários os estudos realizados para analisar os efeitos dos constrangimentos do sistema pulmonar na  $S_aO_2$ , principalmente durante o exercício máximo e submáximo em normóxia, através da manipulação da frequência respiratória (hipoventilação voluntária). De uma forma geral, os investigadores verificaram que uma redução consciente da frequência respiratória durante o exercício de carga constante moderado, não altera a lactatemia, nem o  $\dot{V}O_2$ , induzindo uma hipoventilação e uma condição de hipóxia e hipercápnica (Kapus *et al.*, 2010; Yamamoto, Y. *et al.*, 1987; Lee, *et al.*, 1990). Outros investigadores também observaram que a manipulação da frequência respiratória está associada ao aumento da diferença arteriovenosa (Yamamoto, Y., *et al.*, 1987; Rice, *et al.*, 1999).

O controlo respiratório será modelado pelos valores da  $P_aCO_2$  e implicará um aumento ou diminuição da  $\dot{V}E$ , tanto nas condições de repouso, como em exercício (Ward e Nguyen, 1991).



A alteração da oxigenação também tem consequências diretas na alteração do funcionamento cardíaco. Alguns investigadores reportaram um aumento da *FC*, do débito cardíaco, da pressão e do fluxo sanguíneo no pulmão (Julian, 2007; Wideman e Kirby, 1995). Os nossos dados indicam que a *FC* aumentou em 5,86 bpm a cada patamar hipóxico, sendo o incremento mais acentuado entre os patamares 15,3 e 13,5, o que vai ao encontro do sugerido por outros autores, que durante o exercício moderado em altitude simulada (*i.e.*, 2500m e os 3000m) reportaram um aumento da *FC* entre 11 e 21 bpm (Adamos, *et al.*, 2008; Woorons, *et al.*, 2010; Faiss, *et al.*, 2013).

Em função de uma maior resposta ventilatória e cardíaca, foi possível a manutenção dos valores de  $\dot{V}O_2$  ao longo das transições para as diferentes altitudes, o que está de acordo com os resultados obtidos por outros investigadores (Wehrlin e Hallen, 2006; Peltonen, *et al.*, 1995; Peltonen, *et al.*, 2001; Faiss, *et al.*, 2013; Fukuoka, *et al.*, 2003).

Foi descrito por alguns autores que a exposição a uma hipóxia tecidual promove um aumento da produção de  $\dot{V}CO_2$  e de lactato sanguíneo  $[La^-]$ , durante o exercício submáximo (Adamos, *et al.*, 2008; Engelen, *et al.*, 1996; Linnarsson, 1974), o que despoleta diversas adaptações metabólicas, como são, o aumento dos níveis de NADH, da adenosina difosfato (ADP) e dos fosfatos inorgânicos ( $P_i$ ). Esta resposta induz um aumento da produção de energia anaeróbia, por degradação da fosfocreatina (PCr) e formação de  $[La^-]$ , sendo a formação de  $P_i$  e de ADP determinantes na eficiência do processo de contractibilidade muscular (Sahlin *et al.*, 1987).

Um estudo realizado por Westerblad *et al.* (2002) corrobora o descrito, uma vez que os dados obtidos por este investigador apontam que a acidose resultante do processo de obtenção de energia pela via anaeróbia, sustenta um efeito inibitório e redutor no processo de contractibilidade muscular. Outro estudo realizado por Haseler e colaboradores (1998, 1999) observou uma maior acumulação de  $P_i$  no decorrer de uma flexão plantar submáxima, durante a exposição a uma altitude simulada, relativamente ao exercício em normóxia, situação esta que foi revertida durante o exercício realizado mediante a suplementação de oxigénio adicional. Ambos os estudos tornam evidente que a alteração da oxigenação do meio intracelular, em iguais intensidades de exercício, promove uma alteração significativa da homeostasia celular e a existência de um controlo metabólico durante o exercício submáximo.

Observámos neste estudo que a diminuição da  $F_{I}O_2$  induziu um *stress* adicional que fez com que existisse um desequilíbrio metabólico e que o fornecimento de energia fosse

mantido preferencialmente pelo metabolismo anaeróbio, uma vez que os níveis de  $\dot{V}\text{CO}_2$  e  $[\text{La}^-]$  aumentaram. O  $\dot{V}\text{CO}_2$  teve incrementos significativos nos patamares 15,3 (159%) e 13,5 (255%), tal como, o  $[\text{La}^-]$  que registou um aumento significativo de 90%, no patamar 13,5.

A formação de  $[\text{La}^-]$  está relacionada com a estimulação  $\beta$ -adrenérgica, determinada, em parte, pelo decréscimo da  $\text{S}_a\text{O}_2$  (Reeves *et al.*, 1992) e pelas catecolaminas no sangue (Richardson e Saltin, 1998). Este facto é confirmado pelo estudo de Mazzeo *et al.* (1994) que, em hipóxia hipobárica, observou uma diminuição dos níveis de  $[\text{La}^-]$  em indivíduos que estavam sob o efeito de fármacos  $\beta$ -bloqueadores.

Efetivamente, a redução da  $\text{F}_i\text{O}_2$  promove uma redução da  $\text{PO}_2$  microvascular, diminui a capacidade de difusão do  $\text{O}_2$  para os miócitos (Richardson, Leigh, *et al.*, 1999; Haseler *et al.*, 2004) e altera o equilíbrio metabólico.

A diminuição do pH associado ao aumento da concentração de  $[\text{La}^-]$  diminui a afinidade da Hb para o  $\text{O}_2$  (correspondente a mover a curva de dissociação da hemoglobina para a direita), o que facilita a entrega de  $\text{O}_2$  aos tecidos (Belardinelli, *et al.*, 1995b; Demarie *et al.*, 2001). Richardson e Saltin (1998) sugerem que o aumento do  $[\text{La}^-]$  está relacionado com a  $\text{P}_a\text{O}_2$ , através do aumento das catecolaminas no exercício em hipóxia. Outros autores sugerem, igualmente, que a contribuição do metabolismo anaeróbio para as necessidades energéticas para o exercício realizado no mesmo domínio de intensidade, é maior na hipóxia. Esta relação pode ser comprovada em outros estudos (Heubert, *et al.*, 2005; Grassi, *et al.*, 1999).

Durante o exercício moderado em normóxia o índice de oxigenação muscular (TOI) local tende a aumentar ligeiramente, no entanto, em condição de exposição a uma hipóxia decresce (Kime *et al.*, 2013). Os nossos resultados sugerem um aumento de 17% relativamente ao estado basal e um decaimento progressivo com o aumento da altitude simulada (17,3: -3%, 15,3: -2%; 13,5: -50%), o que traduz uma insuficiente compensação do aumento de perfusão para assegurar a  $\text{PO}_2$  no tecido muscular em exercício.

Alguns investigadores reportaram um aumento da desoxigenação muscular durante o exercício progressivo máximo, em hipóxia normobárica, em alta altitude ( $\geq 4500\text{m}$ ). No entanto, não é evidente um comportamento idêntico durante o exercício moderado, já que DeLorey *et al.* (2004) observou um aumento do fluxo sanguíneo durante o exercício em hipoxia, mas não observou a existência de alterações na concentração de HHb, relativamente ao exercício em normóxia. No nosso estudo observámos um aumento da

concentração de HHb e de O<sub>2</sub>Hb, ao longo dos diversos patamares hipóxicos que compuseram o nosso protocolo experimental, comparativamente ao exercício realizado em normóxia. De salientar que, apesar de existir um incremento de ambos os parâmetros, o aumento da concentração de HHb foi linear e significativo em 15,3 e 13,5 e que a concentração de HbO<sub>2</sub> apresentou um comportamento crescente e não linear, uma vez que decresceu no último patamar hipóxico. Tendo em conta que o valor da O<sub>2</sub>Hb reflete o balanço entre a perfusão e a difusão muscular nas diferentes condições de hipóxia, podemos afirmar que, nos patamares 20,9, 17,3 e 15,3 existiu um aumento da perfusão muscular de O<sub>2</sub>, sendo que, o aporte tecidual local de O<sub>2</sub> é maior do que o  $\dot{V}O_2$  medido a partir dos valores da  $\dot{V}E$  e permite que a O<sub>2</sub>Hb aumente significativamente. No entanto, no patamar 13,5 a regulação de fluxo sanguíneo não foi suficiente para assegurar a PO<sub>2</sub> tecidual necessária para produzir energia a partir da fonte aeróbia, aumentando o aporte de energia anaeróbia para suprir as necessidades.

Segundo DeLorey *et al.* (2004) o volume de Hb<sub>tot</sub> durante a vasodilatação é um indicador que reflete o balanço entre o volume sanguíneo local e o efeito da contração muscular no volume vascular da Hb e está muito dependente do aumento do volume sanguíneo. Durante o exercício moderado em altitude simulada, o fluxo sanguíneo aumenta em cerca de 30%, o que predispõe a existência de um aumento no aporte de O<sub>2</sub> às células musculares para manutenção do trabalho muscular. No entanto, alguns estudos não reportaram o aumento da concentração de Hb<sub>tot</sub> (Woorons, *et al.*, 2010; Subudhi, *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2010). Os resultados obtidos com protocolo experimental comprovam a existência de uma alteração na dinâmica da microcirculação local, já que foi observado um aumento significativo da Hb<sub>tot</sub> aos 2500 metros e 3500 metros, comparativamente ao patamar de exercício em normóxia (17,3: 87%, 15,3: 165%, 13,5: 174%). A discrepância entre os nossos resultados e os resultados dos estudos que não sugerem alterações na Hb<sub>tot</sub>, podem estar relacionados com o tipo de protocolo experimental e com as condições em que o exercício foi realizado.

Ficou claro que a manipulação da F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> durante a realização de exercício moderado diminui a S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> e não altera o  $\dot{V}O_2$ , o que é passível de induzir uma diminuição da concentração de O<sub>2</sub> no tecido muscular e alterar a resposta metabólica, enfatizando uma maior contribuição do metabolismo anaeróbio para o funcionamento da musculatura esquelética.

Nas condições experimentais por nós propostas, isto é, se o trabalho realizado pelos atletas é constante e os valores médios de  $\dot{V}O_2$  são constantes, o  $CO_2$  em excesso terá que resultar do tamponamento pelo  $HCO_3^-$  dos  $H^+$  provenientes do ácido láctico, para atenuar a alteração do equilíbrio ácido-base (Wasserman *et al.*, 2005). Para que os valores de  $\dot{V}O_2$  se mantivessem estáveis, a altitude simulada condicionou um custo adicional da  $\dot{V}E$  e promoveu um aumento do  $\dot{V}CO_2$  na transição para o segundo patamar hipóxico (15,3), facto este, que é confirmado pelo aumento abrupto dos valores do  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ , que representa a mudança de sensibilidade do *drive* ventilatório, e pelo aumento do  $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ . Esta abrupta mudança do equilíbrio metabólico na transição de 17,3 para 15,3, é evidente ao observarmos a sobreposição dos valores médios de  $\dot{V}CO_2$  sobre os de  $\dot{V}O_2$  e pelo aumento do RER ao longo dos patamares hipóxicos. Em relação ao patamar normóxico, o RER aumenta em média  $0,05 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  a cada mil metros, apresentando valores correspondentes ao exercício moderado em 15,3 e de exercício no domínio pesado em 13,5.

Estas alterações são relevantes, sobretudo nas condições propostas por este desenho experimental, uma vez que as mudanças na resposta fisiológica correspondem a modificações no regime de intensidade do exercício, que neste protocolo são provocados primariamente pela alteração da  $F_{iO_2}$ .

A modificação do regime de intensidade do exercício, no decorrer do protocolo de carga constante, é confirmada pela análise dos dados obtidos a partir da aplicação da escala de Borg modificada. De acordo com as zonas de intensidade definidas por Bourdon (2013) in Tanner *et al.* (2013) o índice de intensidade registado nos patamares da normóxia e de 17,3 é de 12 pontos, o que corresponde à realização de exercício no domínio de intensidade moderado. Nos patamares 15,3 e 13,5 a perceção subjetiva do esforço foi de 14 e 15 pontos, respetivamente, o que corresponde ao exercício no domínio de intensidade pesado. Estes resultados também estão de acordo com as observações do estudo de Faiss, Pialoux *et al.* (2013) que identifica um aumento na perceção subjetiva do esforço entre 13 a 15 pontos, no exercício moderado em altitude simulada.

Atendendo aos dados apresentados podemos afirmar que no teste de carga constante a altitude simulada induz alterações na homeostasia do metabolismo energético usado para fornecer energia, uma vez que, quanto menor a  $F_{iO_2}$ , maior a contribuição do metabolismo anaeróbio, o que se refletem na alteração das características da resposta ao

exercício com valores de RER,  $[La^-]$  e RPE correspondentes ao domínio de intensidade pesado, sem que haja alteração do  $\dot{V}O_2$ .

### **3.2.3. Relação entre o comportamento da saturação arterial de oxigénio em diferentes altitudes simuladas e a hipoxemia induzida pelo exercício em normóxia**

É consensual entre os investigadores que atletas treinados podem apresentar *HIE* no decorrer do exercício em diferentes regimes de intensidade (Garvey, *et al.*, 2012; Harms, *et al.*, 2000; Woorons, *et al.*, 2007a; Dominelli, *et al.*, 2013; Holmberg e Calbet, 2007; Rice, *et al.*, 1999). Parte da amostra que compôs este estudo (33%), durante a realização do teste progressivo máximo, em normóxia, também evidenciou valores de  $S_aO_2$  correspondentes a uma hipoxemia severa (*i.e.*,  $\leq 88\%$ ), o que está em conformidade com outros estudos.

Outro facto observado durante testes progressivos máximos é que, indivíduos que manifestam *HIE* em ambiente normóxico, vêm a severidade dessas hipoxémias acentuadas durante a exposição à altitude simulada (Chapman, *et al.*, 1999; Grataloup, *et al.*, 2007). Porém, não existe na literatura qualquer referência sobre uma aparente relação causa-efeito entre a *HIE* e o comportamento da  $S_aO_2$  durante o exercício moderado de carga constante, sob a influência de uma exposição à altitude simulada. Tanto quanto temos conhecimento, este é o primeiro estudo a correlacionar a severidade da *HIE* durante o teste progressivo máximo em normóxia, com o grau de diminuição da  $S_aO_2$  durante o teste de carga constante, no domínio moderado em hipóxia incremental.

Os nossos resultados indicam que indivíduos com *HIE* severas, em normóxia, registaram valores médios de  $S_aO_2$  mais altos, no exercício em altitude simulada. A diferença da  $S_aO_2$  mínima durante os diferentes patamares hipóxicos, registada entre o *GHIE* e o  $G \geq 88\%$ , acentua-se no  $G \geq 88\%$  com o aumento da altitude simulada o que, aparentemente, está em desacordo com os resultados obtidos por outros investigadores (Chapman, *et al.*, 1999; Grataloup, *et al.*, 2007). Contudo, a comparação de resultados não é viável, uma vez que o domínio de intensidade do exercício por nós usado é diferente, o que promove diferenças nas respostas fisiológicas. Outro fator importante para a explicação dos resultados é o facto de que os CWR apresentam concentrações maiores de HHb, em domínios de intensidade (*i.e.*, moderado) e  $\dot{V}O_2$  idênticos, quando comparados com os TPM (Yamamoto, J. e Tabira, 2014), o que pode ser explicado pela relação

existente entre o aumento da atividade glicolítica e o incremento do  $[La^-]$  sanguíneo na circulação, verificada com o aumento da intensidade do exercício, o que irá favorecer uma maior liberação do  $O_2$  a partir da Hb, devido à deslocação da curva de dissociação da hemoglobina para a direita (efeito de Bohr) (Stringer, *et al.*, 1994).

Os nossos resultados identificaram a existência de uma relação entre o decréscimo dos níveis de  $O_2Hb$ , em cada um dos patamares hipóxicos do CWR e o aumento dos níveis de HHb em cada um dos patamares, tal como, uma relação inversa com a oxigenação tecidual local. O aumento dos valores de HHb com a altitude simulada são um resultado esperado, porque em hipóxia a percentagem de HHb é maior no sangue arterial, o que faz com que a taxa de utilização do  $O_2$  se mantenha constante.

O nosso estudo confirma também a existência de uma suscetibilidade individual nos diferentes níveis da cascata de oxigénio, perante alterações da  $P_iO_2$ , já identificada por Richardson *et al.* (2006). O mesmo autor refere que a alteração da resposta ventilatória à hipóxia (RVH) condiciona a disponibilidade de  $O_2$  no tecido muscular e desempenha um papel importante na manutenção da homeostasia do oxigénio ao nível muscular, sendo responsável por 50% da variação da resposta da pressão muscular de  $O_2$ .

Outro aspeto relevante para esta discussão e que pode explicar o comportamento da  $S_aO_2$  observado, é a possível existência de uma alteração da resposta hipóxica por efeito de pré condicionamento. Podemos admitir que os atletas com HIE reproduzem a condição de hipoxemia nas múltiplas situações de treino intenso.

Lusina *et al.* (2006) haviam descrito o aumento da atividade simpática e da quimio sensibilidade em resultado de uma IHE (1 hora por dia, durante 10 dias). Por outro lado, Prabhakar *et al.* (2005) atribuem ao corpo carotídeo a capacidade funcional de facilitação de longo termo no sistema nervoso autónomo, como representação da plasticidade respiratória (Cooke e Bliss, 2006). Desta forma, o estímulo hipóxico pode constituir uma agressão recorrente nos participantes com HIE e condicionar a alteração da resposta, o que nos permite sugerir que estaríamos perante um mecanismo de memória neuronal.

O mecanismo determinante na alteração da resposta à hipoxemia, pode residir na interação entre o sistema sensor do seio carotídeo e na alteração da sensibilidade da resposta à hipoxemia, desencadeada pelos elementos do SNA em estreita ligação com os centros de regulação da função ventilatória e cardíaca. Desta forma, podemos especular que a potenciação de longo termo (ao nível do seio carotídeo, nas suas aferências neurológicas ou nos núcleos reguladores da respiração a nível do tronco cerebral) constitua o mecanismo de adaptação aos sucessivos episódios de hipoxemia.

O papel do seio carotídeo na regulação da resposta à hipoxemia é sobejamente descrito e revisto por diversos autores (Amann e Kayser, 2009; Prabhakhar e Joyner, 2014). O pré-condicionamento de uma resposta fisiológica em função de múltiplos episódios anteriores de hipoxemia, pode ser considerado como um processo de adaptação e “treino” de um mecanismo de memória neuronal fisiológica (Baker e Mitchell, 2000; Wang *et al.*, 2000; Neubauer, 2001).

A explicação da atenuação da dessaturação dos atletas do grupo *HIE*, com base no aumento da sensibilidade da resposta ventilatória e cardíaca, mediada pelo seio carotídeo, faria prever o aumento da ventilação e da *FC* neste grupo. Os nossos resultados sugerem que os atletas do grupo *HIE* apresentam valores de  $\dot{V}E$  maiores, durante as transições para as diferentes altitudes simuladas, no entanto, estes aumentos não foram significativos, pelo que, é adequado aceitar com cautela esta explicação.

As alterações na difusão, evocadas como causa da *HIE*, não podem constituir uma explicação complementar para a atenuação da dessaturação dos atletas do grupo *HIE*. Se, na intensidade moderada em hipóxia persistisse uma diminuição da difusão alvéolo capilar nos atletas com *HIE*, então deveríamos ter assistido a um aumento da dessaturação e não à sua atenuação, como foi o caso.

Desta forma o *HIE* durante o exercício severo é um parâmetro importante na previsão da resposta da  $S_aO_2$ , no exercício moderado de carga constante, em diferentes altitudes simuladas.

#### **3.2.4. Fatores limitantes do exercício em altitude simulada**

Segundo Amman (2007) e Romer *et al.* (2007) os mecanismos responsáveis pela fadiga durante o exercício em altitude simulada, variam com a severidade do grau de hipoxemia induzido. Durante o exercício em normóxia e em altitude moderada, as limitações periféricas são a causa primária para o aparecimento de fadiga; em altitude severa serão as limitações de âmbito central (Amann, *et al.*, 2007).

O momento de alternância no mecanismo primário que determina a origem dos processos que limitam o desempenho no exercício, é denominado por limiar crítico da  $S_aO_2$  (Romer *et al.*, 2007; Amann, *et al.*, 2007). No nosso estudo, este limiar crítico foi identificado nas  $F_iO_2$  correspondentes à transição entre a altitude moderada (15,3) e a altitude severa (13,5), o que equivale a uma  $S_aO_2$  entre os 82% e 76%. Estes valores são muito próximos

dos reportados por Amann *et al.* (2007) em altitude severa, ( $F_iO_2$  de 10%;  $S_aO_2$  de 67%) e que induziram restrições de âmbito central.

As limitações periféricas têm origem no crescente aumento do número de unidades motoras recrutadas, em conformidade com o aumento da severidade da hipoxemia induzida. Por outro lado, as limitações de âmbito central são impostas pela redução da  $P_aO_2$  e por uma hipóxia cerebral, que perfaz o *SNC* como o gestor do processo de recrutamento e trabalho das unidades motoras (Amann, *et al.*, 2007). Para verificarem esta suposição, alguns investigadores observaram o efeito da suplementação de oxigénio em diferentes condições de exercício e em condições ambientais diferentes (normóxia, altitude moderada e altitude severa) e concluíram que apenas em altitude severa o termo da tarefa foi adiado e o tempo de exercício foi prolongado devido ao oxigénio suplementar (Amann, *et al.*, 2007; Amann, Eldridge, *et al.*, 2006; Amann, Romer, *et al.*, 2006).

Podemos então reiterar que a regulação do processo de fadiga periférico em normóxia e em altitude moderada é regulado pela existência de um limiar crítico da  $S_aO_2$  imposto pelo *SNC*, a partir do qual é a predominância do *SNC* que impõe restrições no desempenho (Amann, *et al.*, 2007; Amann, Eldridge, *et al.*, 2006; Amann, Romer, *et al.*, 2006).

#### 4. Conclusões

- A. Durante o exercício normóxico no regime de intensidade severo, parte dos indivíduos que compunham a amostra apresentaram *HIE*.
- B. Atletas com *HIE* durante o exercício progressivo máximo em normóxia apresentam hipoxemias menos acentuadas no exercício de intensidade moderada em hipóxia.
- C. A relação entre a *HIE* durante o exercício no teste progressivo máximo e o decréscimo da  $S_aO_2$  no teste de carga constante em hipóxia incremental, pode ser atribuída aos múltiplos episódios de hipoxemia ocorridos anteriormente durante o treino intenso em normóxia.
- D. A severidade da *HIE* no regime de intensidade severo em normóxia é um preditor do comportamento da  $S_aO_2$  no teste de carga constante em altitude simulada.
- E. O grau de hipoxemia no teste de carga constante é proporcional à altitude simulada.
- F. A  $PO_2$  é um fator importante no comportamento metabólico do organismo durante o exercício em hipóxia normobárica.
- G. Durante o teste de carga constante, os níveis de  $\dot{V}O_2$  mantêm-se estáveis nas diferentes altitudes simuladas.



- H. Os níveis de lactato sanguíneo aumentam com a altitude simulada, estando correlacionado com o grau de desoxigenação muscular.
- I. Na altitude simulada a percepção subjetiva do esforço aumenta e apresenta características de domínio pesado, apesar do exercício ser constante e no domínio de intensidade moderado.
- J. O exercício de carga constante em altitude simulada tem uma maior participação anaeróbia do que o exercício realizado em normóxia.
- K. O aumento da participação anaeróbia na altitude simulada traduz-se numa resposta fisiológica ao exercício com características de domínio de intensidade pesado em relação aos parâmetros RER, lactato e RPE.
- L. O limiar crítico da  $S_aO_2$  foi registado a uma altitude simulada de 2500 metros, o que corresponde a uma  $S_aO_2$  entre os 82% e os 76%.

## **CAPÍTULO 8: ESTUDO V**

---

**Efeito da altitude simulada na variabilidade da frequência cardíaca durante o exercício de carga constante no domínio de intensidade moderado**

## 1. Introdução

O sistema nervoso autónomo (*SNA*) é importante no controlo da oxigenação dos tecidos em situações de alteração da homeostasia do organismo, uma vez que controla funções vegetativas fundamentais, como a contração da musculatura lisa das vísceras e dos vasos sanguíneos, a secreção glandular e o ritmo cardíaco e respiratório. A regulação é efetuada pela interação das duas vias de regulação do *SNA*, o sistema nervoso simpático (*SNS*) e o sistema nervoso parassimpático (*SNP*), constituídos por dois conjuntos distintos de nervos que, em geral, controlam a atividade dos mesmos órgãos, mas de forma antagónica (Purves, *et al.*, 2001).

No que diz respeito ao controlo sistémico das alterações do sistema cardiovascular e ventilatório, informação aferente tem origem nos sinais provenientes dos baroreceptores e quimiorreceptores periféricos (Purves, *et al.*, 2001).

A exposição à altitude natural ou simulada, em condição de repouso ou exercício, pode causar hipoxémia (Richalet, Larmignat, *et al.*, 1988; Marshall, 1994, 1998), o que desencadeia sinalização periférica que promove um aumento da atividade simpática (Steinback *et al.*, 2012) e inibe a atividade parassimpática (Ogoh *et al.*, 2005).

A diminuição da  $P_aO_2$  decorrente da exposição hipóxica, estimula os sensores de  $O_2$  nas terminações nervosas dos quimiorreceptores carotídeo e aórtico (Guerra *et al.*, 2001) que, por sua vez, alteram o funcionamento dos centros de controlo da ventilação pulmonar ( $\dot{V}_E$ ) e dos centros de controlo da frequência cardíaca ( $FC$ ), promovendo um aumento da ventilação, designado por resposta ventilatória à hipóxia ( $RVH$ ) e de resposta cardíaca à hipóxia (Povea, *et al.*, 2005; Mazzeo, 2008).

A manutenção de uma perfusão adequada para os órgãos e células em funcionamento é um dos fatores mais importantes na resposta aguda do organismo à exposição hipóxica, tanto em repouso, como em exercício. O sistema cardiovascular irá regular a pressão arterial, pela alteração do  $\dot{Q}$  e da resistência vascular que será ajustada através do tónus da musculatura lisa por ação direta da atividade *SNS* no músculo (Favret e Richalet, 2007). Segundo Povea *et al.* (2005) e Mazzeo (2008), a resposta cardíaca à hipóxia também é influenciada pela concentração de adrenalina na corrente sanguínea, uma vez que o seu aumento estimula a ação dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos.

A análise da atividade do *SNA* pode ser realizada de forma não invasiva, mediante a análise da variabilidade da frequência cardíaca ( $HRV$ ), que traduz o equilíbrio entre a atividade vagal (*SNP*) e a atividade simpática (*SNS*).

A *HRV* é um método que nos permite identificar o impacto da hipóxia e do exercício na regulação da atividade cardíaca e, indiretamente, aceder ao impacto destes fatores no *SNA* (Rajendra Acharya, *et al.*, 2006). Para recolha deste tipo de sinal usamos frequentemente um ECG ou um cardiófrequencímetro devidamente apetrechado para o efeito, que permita a obtenção de séries temporais de intervalo “R-R”.

A análise do sinal recolhido é realizada mediante a aplicação de dois tipos de análise estatística diferente: (i) no domínio temporal (métodos lineares e não lineares) e (ii) no domínio da frequência (Aubert *et al.*, 2003; Electrophysiology, 1996).

Os métodos de análise da *HRV* no domínio da frequência e do tempo que presumam que os dados obtidos a partir dos intervalos *R-R* apresentem uma distribuição linear, podem ter menor capacidade de refletir as complexas alterações do funcionamento cardíaco, como as que são verificadas na exposição aguda a uma altitude simulada ou real (Goldberg, 1996). A rápida alteração do equilíbrio simpático-vagal pressupõe um aumento da complexidade e caoticidade do funcionamento cardíaco (Goldberg, 1996, Yuanyuan *et al.*, 2014).

Deste modo, o uso de métodos de análise não lineares será uma opção viável para descrever flutuações complexas do ritmo cardíaco e para separar as estruturas com comportamento não linear nas séries temporais (Voss *et al.*, 1996; Tulppo *et al.*, 1998). Para além disso, a dinâmica dos sistemas não lineares permite que os diversos mecanismos envolvidos na regulação cardiovascular interajam entre si (Higgins, 2002).

As técnicas não lineares mais usadas para descrever a complexidade do funcionamento cardíaco durante o exercício e em repouso, são a entropia aproximada (ApEN) (Pincus, 1991; Pincus e Goldberger, 1994) e o Poincaré Plot (Mourot *et al.*, 2004). A ApEN é um índice não linear que descreve a complexidade do comportamento dos intervalos *R-R* (Pincus, 1991) e o Poincaré Plot é um gráfico em forma de elipse, no qual são ilustradas a variação dos intervalos *R-R* em função dos intervalos *R-R* anteriores, ilustrando a dinâmica do funcionamento cardíaco (Woo *et al.*, 1994; Huikuri *et al.*, 1996; Mourot *et al.*, 2004).

Utilizando as diferentes técnicas de análise da *HRV*, este estudo tem como objetivo descrever o comportamento dos parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca no exercício de carga constante no domínio de intensidade moderado aquando da alteração da  $\text{FiO}_2$ , enquanto indicador indireto do equilíbrio simpático-vagal.

Tabela 15- Valores médios dos parâmetros que caracterizam a variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, do tempo e não linear, durante o teste de carga constante em hipóxia incremental. Os valores são médias ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão (DP).

		NORMOXIA (20,9%)		HIPOXIA 1 (17,3%)		HIPOXIA 2 (15,3%)		HIPOXIA 3 (13,5%)		ANOVA FRIEDMAN		
		$\bar{X}$	DP	$\bar{X}$	DP	$\bar{X}$	DP	$\bar{X}$	DP	$\chi^2$	$p$	
DOMÍNIO TEMPORAL	MÉTODOS LINEARES	<i>R-Rmédia</i> ( $ms^2$ )	457,14	50,27	420,86	42,64	403,57	39,69	381,04	34,24	74,42	<b>0,00*</b>
		<i>SDNN</i> ( $ms^2$ )	69,72	30,33	24,83	12,38	8,64	2,68	8,46	3,74	8,48	4,06
		<i>SDNNn</i> ( $ms^2$ )	54,41	25,83	20,29	5,28	20,62	7,99	21,92	9,66	21,75	<b>0,00*</b>
		<i>FCmédia</i> (bpm)	133,25	15,23	144,09	15,30	150,14	15,11	158,73	13,89	74,44	<b>0,00*</b>
		<i>TINN</i> ( $ms^2$ )	101,32	63,20	39,47	12,12	41,58	30,78	34,74	13,99	61,04	<b>0,00*</b>
		<i>rMSSD</i> ( $ms^2$ )	45,13	35,41	4,42	2,80	2,93	1,06	2,98	1,15	2,76	0,70
		<i>Ln rMSSD</i> ( $ms^2$ )	11,67	4,47	8,94	2,59	8,97	2,97	8,57	2,11	4,85	0,183
		<i>Ln Rmssd/ R-R</i> ( $ms^2$ )	0,019	0,005	0,020	0,006	0,021	0,005	0,023	0,006	4,832	0,185
	MÉTODOS NÃO LINEARES	<i>ApEN</i>	0,50	0,32	0,97	0,27	0,94	0,29	0,98	0,32	15,44	<b>0,01*</b>
		<i>SampEN</i>	0,47	0,35	0,98	0,36	0,96	0,43	1,10	0,55	13,80	<b>0,003*</b>
		<i>SD1</i> (ms)	3,12	1,99	2,09	0,75	2,11	0,80	1,95	0,50	6,67	0,083
		<i>SD2</i> (ms)	34,72	17,52	12,00	3,80	11,74	5,29	11,76	5,80	21,44	<b>0,00*</b>
		<i>SD1/SD2</i> (ms)	0,12	0,14	0,19	0,08	0,20	0,11	0,20	0,07	14,27	<b>0,003*</b>
		<i>IS</i> ( $ms^2$ )	37,43	20,90	94,79	41,96	102,72	45,34	107,56	55,35	21,44	<b>0,00*</b>
		<i>IS/PS</i> ( $ms^2$ )	15,61	11,28	51,22	31,76	56,64	31,73	59,80	34,70	30,09	<b>0,00*</b>
DOMÍNIO FREQUÊNCIA	<i>VLF</i> ( $ms^2$ )	268,65	297,45	28,31	18,91	29,70	26,85	20,27	23,83	58,32	<b>0,00*</b>	
	<i>LF</i> ( $ms^2$ )	12,23	10,78	4,19	3,42	2,58	2,31	1,05	1,05	68,85	<b>0,00*</b>	
	<i>HF</i> ( $ms^2$ )	4,51	3,86	2,33	2,97	0,83	1,17	0,57	0,85	66,82	<b>0,00*</b>	
	<i>POT_TOT</i> ( $ms^2$ )	24,73	26,78	283,97	299,86	34,50	20,27	33,14	26,79	59,89	<b>0,00*</b>	
	<i>LF/HF</i> ( $ms^2$ )	3,39	3,33	4,33	4,13	5,11	4,04	3,79	3,23	3,87	0,42	

LEGENDA: linha base dos histogramas dos *R-R* (**TINN**) média dos intervalos da variação entre o tempo que transcorre entre dois batimentos cardíacos (**R-Rmédia**), média da frequência cardíaca (**FCmédia**), desvio padrão da média dos intervalos entre batimentos normalizado (**SDNN**), normalização do desvio padrão da média dos intervalos entre batimentos normalizado (**SDNNn**), raiz quadrada das diferenças entre a média dos intervalos da variação entre o tempo que decorre o intervalo R-R (**rMSSD**) logaritmo natural da raiz quadrada das diferenças entre a média dos intervalos da variação entre o tempo que decorre o intervalo R-R (**Ln rMSSD**), normalização do logaritmo natural da raiz quadrada das diferenças entre a média dos intervalos da variação entre o tempo que decorre o intervalo R-R, para os R-R (**Ln rMSSD/R-R**), espectro de muito baixa frequência (**VLF**), espectro de baixa frequência (**LF**), espectro de alta frequência (**HF**), potência total do espectro da variabilidade da frequência cardíaca (**POT\_TOT**), Rácio entre a potência do espectro de alta sobre a baixa frequência (**LF/HF**), entropia aproximada (**ApEN**), entropia da amostra (**SampEN**), eixo de curta duração do Poincaré Plot (**SD1**), eixo de longa duração do Poincaré Plot (**SD2**), índice de stress (**IS**) e índice de IS/SD1 (**IS/PS**). \* Significativamente diferente entre condições para  $p \leq 0,01$ . (\*\*) estes valores são relativos ao valor de significância para o patamar 20,9 obtidos a partir da ANOVA de Friedman.

## 2. Resultados

Para o estudo IV os valores das médias e desvios padrão relativos às variáveis do domínio temporal e de frequência constam da tabela 15.

Durante a descrição dos resultados as  $F_iO_2$  20,9% (20,9), 17,3% (17,3), 15,3% (15,3) e 13,5% (13,5) correspondem, respetivamente, às seguintes altitudes simuladas: nível do mar, 1500 metros, 2500 metros e 3500 metros. A tabela também apresenta os resultados do teste de Friedman, tal como, os resultados dos testes  $t$  entre as diferentes  $F_iO_2$ .

### 2.1. Domínio temporal

#### 2.1.1. Estatística linear

O valor médio da variação do tempo que transcorre entre dois batimentos cardíacos ( $R_{\text{média}}$ ) (vide figura 30) diminui significativamente com o aumento da altitude simulada em -8% (17,3), -12% (15,3) e -17% (13,5), relativamente ao patamar 20,9 (17,3:  $p=0,001$ , 15,3:  $p=0,00$  e 13,5:  $p=0,00$ ). O patamar 13,5 também apresentou diferenças para 17,3 ( $p=0,01$ ).

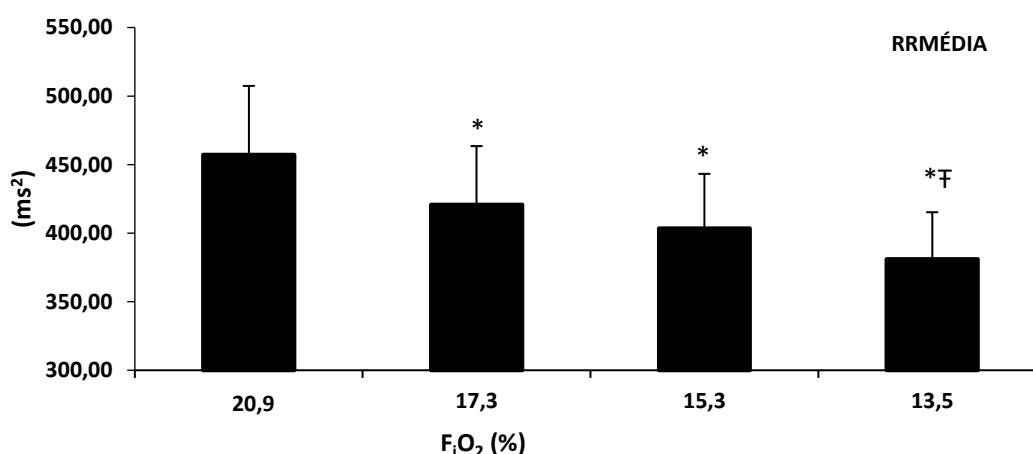


Figura 30- Valor médio da variação entre o tempo que transcorre entre dois batimentos cardíacos nas diferentes  $F_iO_2$ . Legenda: Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a normóxia (20,9%) (\*) e diferença significativa, para  $p \leq 0,05$  e para a 1ª hipóxia (17,3%) (†)

Na figura 31 observámos que os valores médios da frequência cardíaca ( $FC_{\text{média}}$ ) aumentaram significativamente em 8% (17,3), 13% (15,3), 19% (13,5) em cada um dos patamares hipóxicos, relativamente ao patamar 20,9 ( $p=0,00$ ).

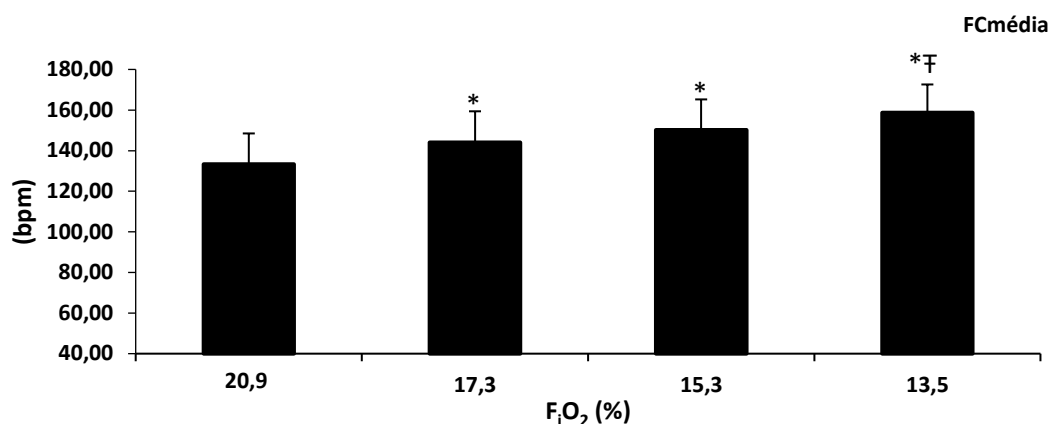


Figura 31- Descrição dos valores médios da frequência cardíaca média nas diferentes F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>.

Legenda: Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a normóxia (20,9%) (\*) e diferença significativa, para  $p \leq 0,05$  e para a 1ª hipóxia (17,3%) (F)

Os valores médios normalizados do desvio padrão dos intervalos da variação entre o tempo que transcorre entre dois batimentos cardíacos (SDNNn) (*vide* figura 32) em altitude simulada são menores do que em normóxia, no entanto, com a diminuição da F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> estes valores revelam uma tendência crescente (17,3: 0,32%, 15,3: -0,34%, e 13,5: 0,34%). Os patamares hipóxicos diferiram significativamente do patamar normóxico (17,3:  $p=0,00$ , 15,3:  $p=0,02$ , 13,5:  $p=0,03$ ).

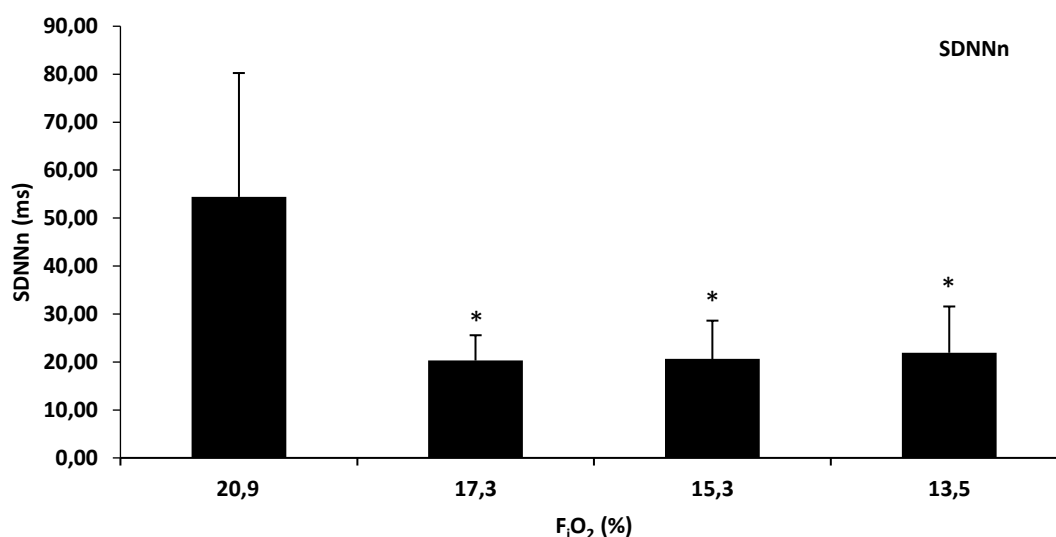


Figura 32- Valores médios do desvio padrão dos intervalos R-R normalizado para o tamanho dos R-R nas diferentes F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>. Legenda: Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a normóxia (20,9%) (\*)

Os valores médios da linha de base do histograma dos *R-R* (TINN) decresceram a cada patamar hipóxico, respetivamente, -61% (17,3), -59% (15,3), -66% (13,5), apresentando diferenças significativas ( $p=0,00$ ) para a 20,9 (*vide* figura 33).

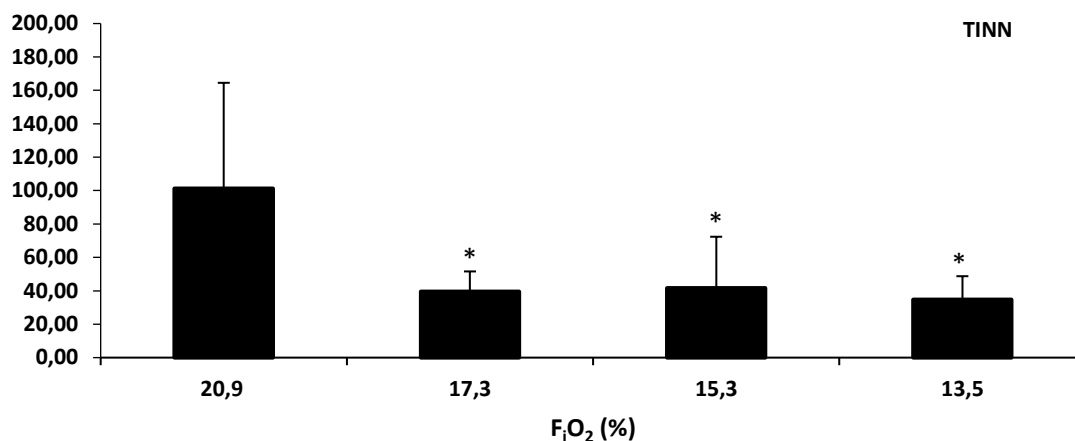


Figura 33- Descrição dos valores médios do TINN nas diferentes  $F_iO_2$ . Legenda: Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a normóxia (20,9%) (\*).

Quando aplicamos uma transformação logarítmica natural, à raiz quadrada das diferenças entre a média dos intervalos da variação entre o tempo que transcorre entre dois batimentos cardíacos (LnRMSSD), não se verificam diferenças significativas entre os diferentes patamares hipóxicos. No entanto, como se pode observar no gráfico da figura 34, existe uma tendência para que os valores desta variável diminuam ao longo do protocolo.

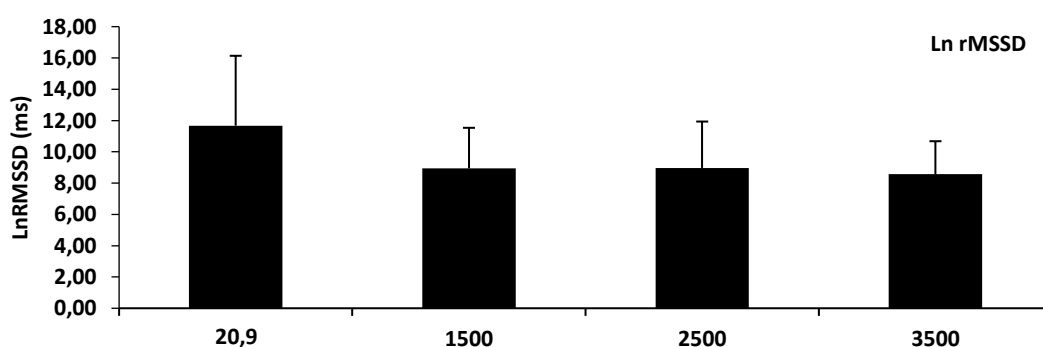


Figura 34- Descrição dos valores médios do logaritmo natural do rMSSD nas diferentes  $F_iO_2$ .



Quando normalizados os valores de LnrMSSD para o tamanho dos intervalos  $R-R$  ( $\text{LnrMSSD}/R-R$ ), os valores médios no exercício em hipóxia não apresentam diferenças significativas entre si, mas constata-se uma tendência para aumentarem, ao longo do exercício (*vide* figura 35).

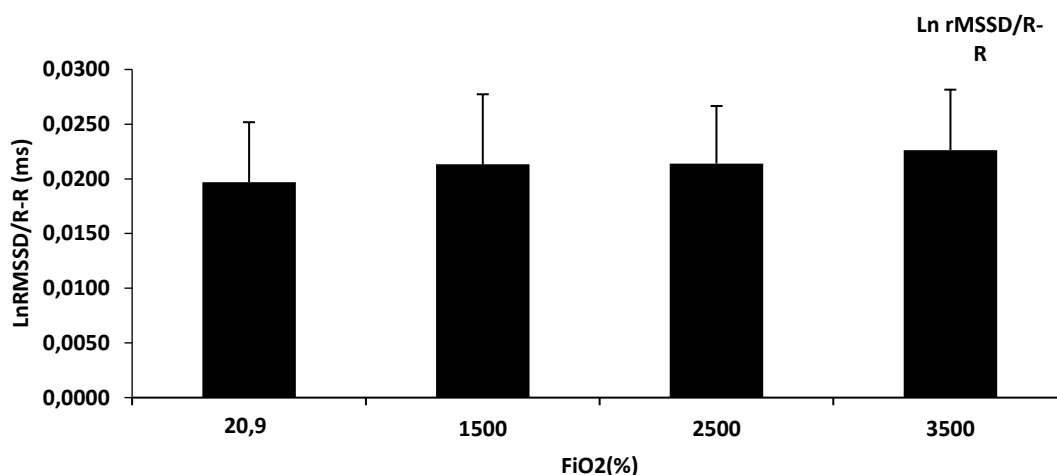


Figura 35- Descrição dos valores médios do valor do Ln rMSSD para os intervalos  $R-R$  nas diferentes  $\text{FiO}_2$ .

### 2.1.2. Estatística não linear

Durante o exercício moderado a ApEN sofre um aumento nos valores médios, no momento em que os sujeitos são expostos ao gás hipóxico (*vide* figura 36), estabilizando em todo o exercício em altitude simulada. A ApEN durante o exercício apresenta diferenças significativas, quando comparamos o patamar 20,9 com os patamares em hipóxia (17,3:  $p=0,002$ , 15,3:  $p=0,005$ , 13,5:  $p=0,001$ ).

O comportamento da SampEN é idêntico ao da ApEN, isto é, quando transitamos do exercício do patamar de 20,9 para o primeiro patamar em hipóxia, existe um aumento significativo dos valores médios desta variável, que irão estabilizar nos patamares seguintes. Por outro lado, a SampEN apenas apresenta diferenças significativas de 20,9 para 17,3 ( $p=0,012$ ) (*vide* figura 36).

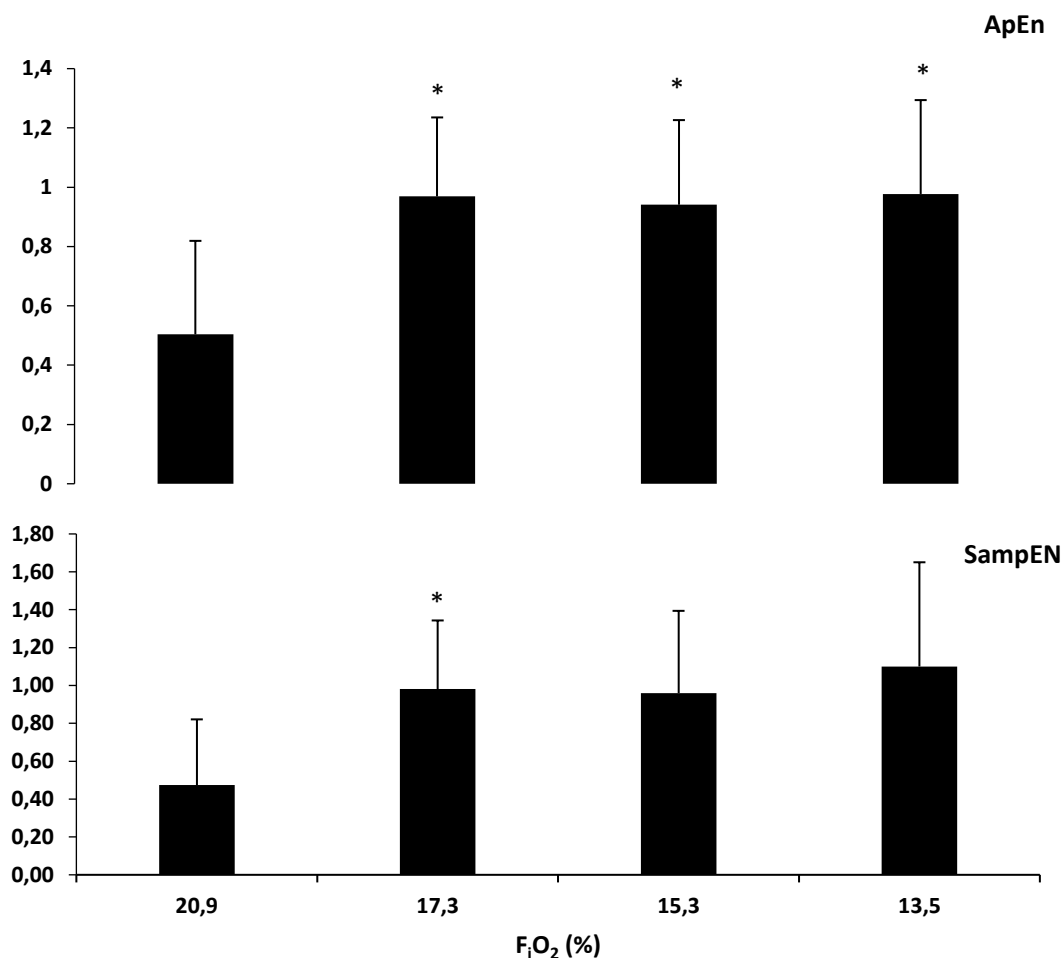


Figura 36- Descrição dos valores médios da entropia aproximada (ApEn) e da entropia da amostra (SampEn) para as diferentes  $F_iO_2$ . Legenda: Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a normóxia (20,9%) (\*)

O Poincaré Plot foi outro dos indicadores de estatística não linear utilizados. Numa primeira fase, realizou-se uma análise visual do gráfico de pontos, que nos permite ilustrar a distribuição da variação dos intervalos  $R-R$  em SD1 e em SD2.

Durante o exercício moderado em normóxia observámos que a elipse e a dispersão dos pontos no SD1 estão muito concentradas sobre a linha de base e muito centrados junto à zona central da elipse, o que nos permite evidenciar a estabilidade dos diferentes sistemas fisiológicos nesta condição (*vide* figura 37, 20,9). Na primeira hipóxia a elipse altera a sua forma com o aumento da dispersão dos pontos no eixo de curta duração (*vide* figura 37, 17,3). Na transição para 15,3 os pontos tendem a aglomerar-se junto ao centroide do SD2 e alongam-se no eixo SD1 (*vide* figura 37, 15,3). Em 13,5, os pontos no eixo SD1 aglomeram-se para o centro e dispersam no SD2 (*vide* figura 37).

É assim evidente que a alteração da elipse do gráfico de pontos, nos vários patamares de exercício, varia consoante a diminuição da  $\dot{V}\text{O}_2$ .

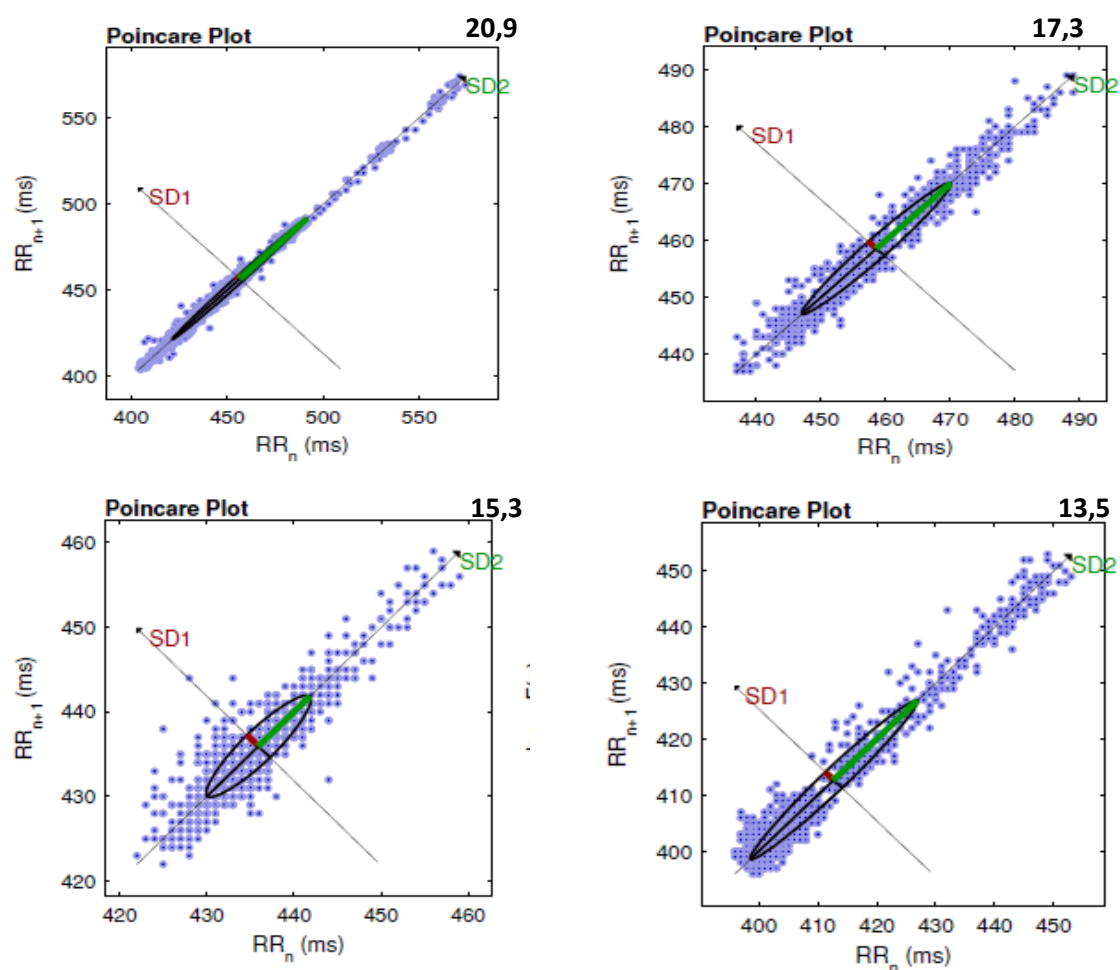


Figura 37- Poincaré Plot de um dos sujeitos que compõem a amostra, durante o exercício no domínio moderado de carga constante realizado em normóxia.

Em termos quantitativos, como podemos observar na figura 38, existe um decréscimo linear não significativo ( $p=0,083$ ) dos valores correspondentes ao SD1 durante o exercício hipóxico (17,3:  $-34,72 \pm 17,51$  ms, 15,3:  $-3,80 \pm 11,74$  ms, 13,5:  $-5,28 \pm 11,763$  ms).

No eixo de longa duração (SD2) podemos observar uma diminuição de  $-22,72 \pm 13,71$  ms de 20,9 para 17,3, valores que irão estabilizar nos patamares seguintes (15,3:  $-22,97 \pm 12,37$  ms, 13,5:  $-22,95 \pm 11,73$  ms). Quando comparamos os pares verificamos que os patamares hipóxicos são significativamente diferentes do patamar 20,9 ( $p=0,001$ ).

O rácio entre ambos os eixos do Poincaré Plot (SD1/SD2) tem um aumento dos valores médios de 20,9 para 17,3, sendo que, estes irão estabilizar nos patamares seguintes. Este aumento do SD1/SD2 deve-se, em grande parte, ao decréscimo dos valores de SD2,

conforme pode ser observado na figura 38. Quando comparados, os patamares apresentam diferenças significativas entre si para um  $p=0,003$ .

O patamar 20,9 difere significativamente das transições em altitude simulada (17,3:  $p=0,012$ , 15,3:  $p=0,028$ , 13,5:  $p=0,010$ ).

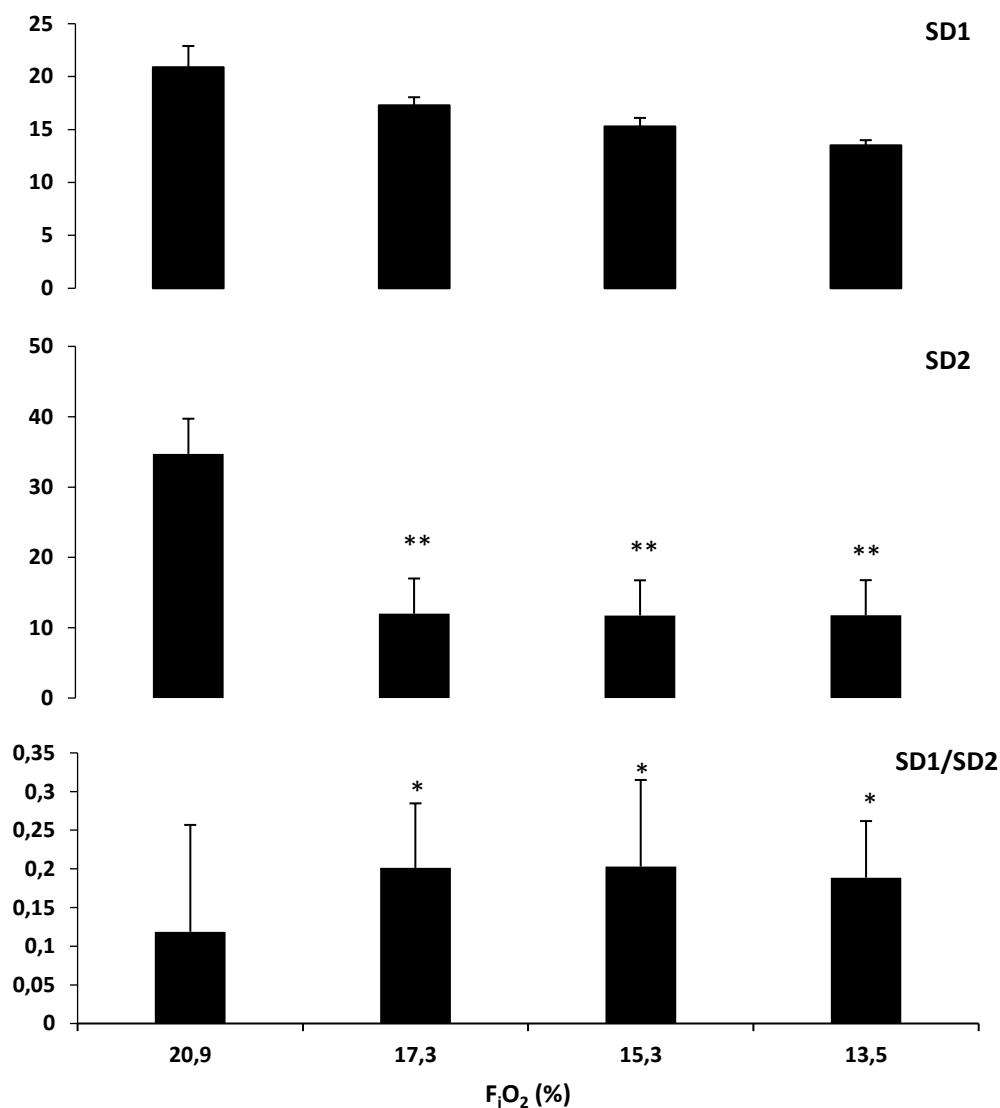


Figura 38- Descrição dos valores médios do eixo de curta duração (SD1) e de longa duração (SD2) e do rácio entre SD1/ SD2 nas diferentes  $F_{IO_2}$ . Legenda: Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$  (\*) e para  $p \leq 0,001$  (\*\*), para a normóxia (20,9%)

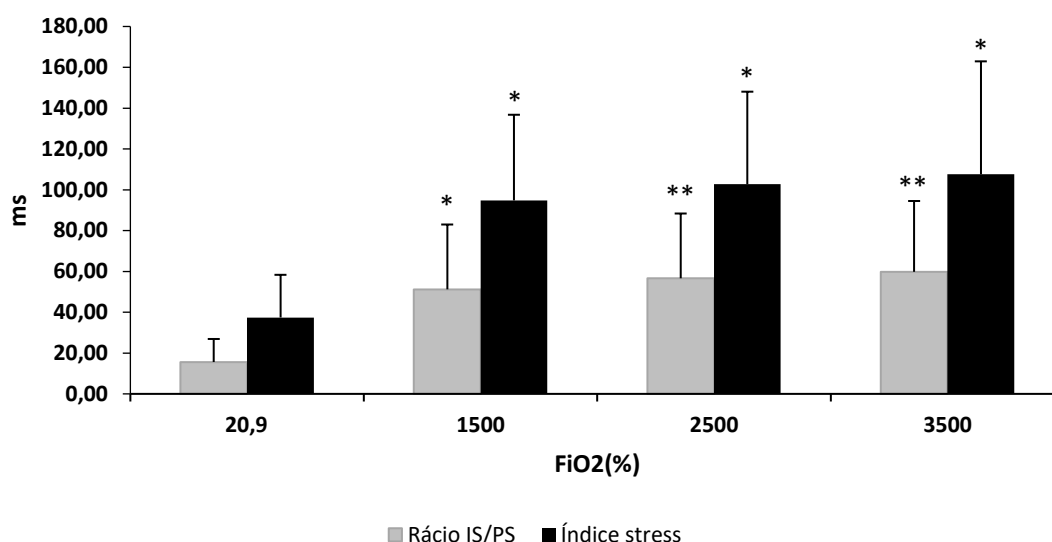


Figura 39- Descrição dos valores médios do índice de *stress* (IS) e rácio IS/SD1 nas diferentes  $F_{iO_2}$ . Legenda: Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$  (\*) e para  $p \leq 0,001$  (\*\*), para a normóxia (20,9%)

Verifica-se que o índice de *stress* (IS) e o rácio entre o IS e o eixo de curta duração (SD1) (IS/SD1) aumentam significativamente ( $p=0,00$ ) do patamar de 20,9, para o primeiro patamar hipóxico (17,3), para depois estabilizarem os seus valores nos patamares seguintes (*vide* figura 39). Ao compararmos os pares, denota-se que o patamar 20,9 difere de todos os outros patamares, em ambas as variáveis (IS: 17,3=0,01, 15,3=0,01, 13,5=0,01; IS/SD1: 17,3=0,04, 15,3=0,00, 13,5=0,00).

## 2.2. Domínio frequência

A diminuição da  $F_{iO_2}$  está associada à alteração dos valores da densidade do espectro de muito baixa frequência (VLF), quando expressos em valores absolutos ( $ms^2$ ). A transição de 20,9 para 17,3 regista uma diminuição na ordem dos 10% dos seus valores médios, mantendo-se ao longo dos patamares hipóxicos (*vide* figura 40).

O valor médio do espectro de VLF no patamar 20,9 difere dos valores nos patamares hipóxicos (17,3:  $p=0,01$ , 15,3:  $p=0,005$ , 13,5:  $p=0,00$ ).

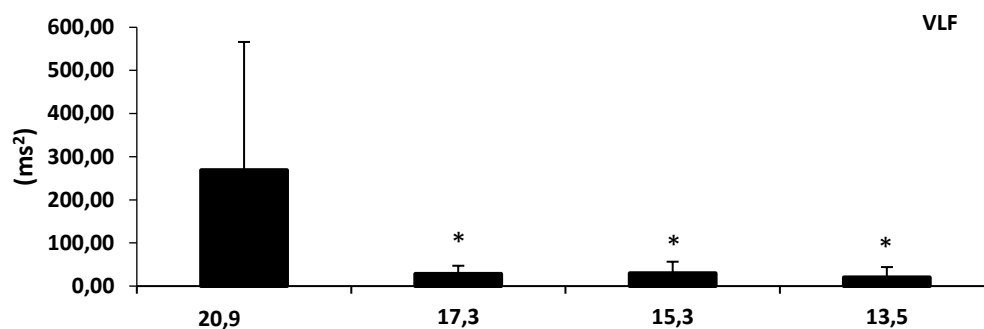


Figura 40- Descrição dos valores médios da potência do espectro de muito baixa frequência nas diferentes F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>. Legenda: Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a normóxia (20,9%) (\*)

A figura 41 ilustra o comportamento do espectro de baixa frequência (LF), também expresso em valores absolutos (ms<sup>2</sup>). Na transição do exercício em normoxia para o exercício hipóxico verificou-se uma diminuição dos valores espectrais, ao longo dos patamares (17,3: -13,16, 15,3: -15,35, 13,5: -16,84). Quando comparados os pares, observou-se que os valores médios dos patamares 15,3 ( $p=0,00$ ) e 13,5 ( $p=0,01$ ) são estatisticamente diferentes em relação a 20,9, tal como, o patamar 13,5 que difere significativamente de 17,3 ( $p=0,00$ ).

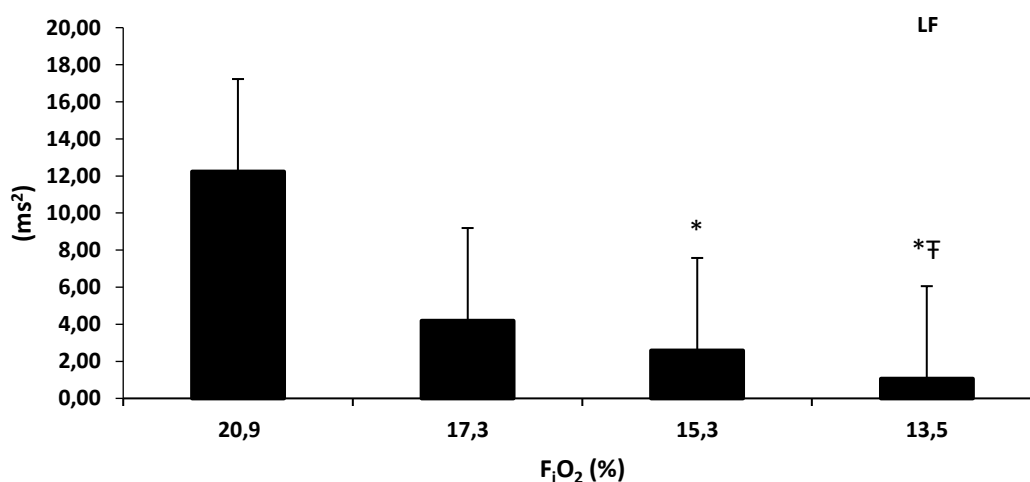


Figura 41- Valor médio do espectro de baixa frequência nas diferentes F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>. Legenda: Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a normóxia (20,9%) (\*) e diferença significativa, para  $p \leq 0,05$  e para a 1ª hipóxia (17,3%) (†)

No gráfico da figura 42 podemos observar que existe um decréscimo linear do valor médio da potência do espectro de alta frequência (HF) (17,3: -64%, 15,3: -82%, 13,5: -87%). Entre patamares registaram-se diferenças significativas ( $p=0,00$ ). Ao testarmos estas diferenças, verificamos que 15,3 e 13,5 diferem significativamente de 17,3 (15,3:  $p=0,023$ , 13,5:  $p=0,00$ ) e de 20,9 ( $p=0,00$ ).

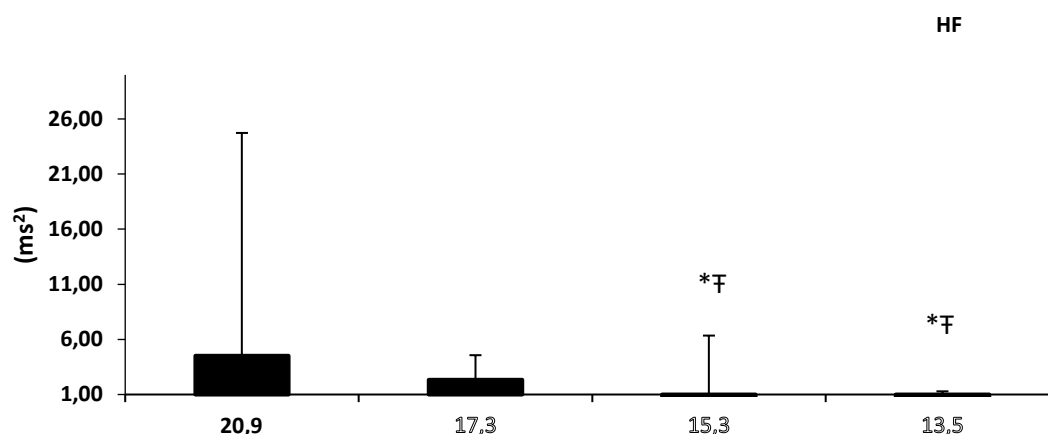


Figura 42- Descrição dos valores médios da potência do espectro de alta frequência nas diferentes  $F_iO_2$ . Legenda: Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a normóxia (20,9%) (\*) e diferença significativa, para  $p \leq 0,05$  e para a 1ª hipóxia (17,3%) (F)

A potência total do espectro da *HRV* (POT\_TOT) também é influenciada pela diminuição da  $F_iO_2$ . Os valores médios da POT\_TOT durante o exercício realizado nos patamares hipóxicos aumentam com a altitude simulada, sendo que, foram detetadas diferenças significativas entre patamares ( $p=0,00$ ).

Quando observarmos a figura 43, verificamos que o comportamento da POT\_TOT evidência um aumento de 2,59% no primeiro patamar hipóxico (17,3), onde não existiu um aumento da intensidade do exercício, e um decréscimo nos patamares hipóxicos seguintes (15,3: -0,1% e 13,5: -0,08%).

Quanto à relação entre o LF e o HF, expressa pela razão LF/HF, não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre as diferentes transições ( $p=0,12$ ), como podemos verificar na figura 43.

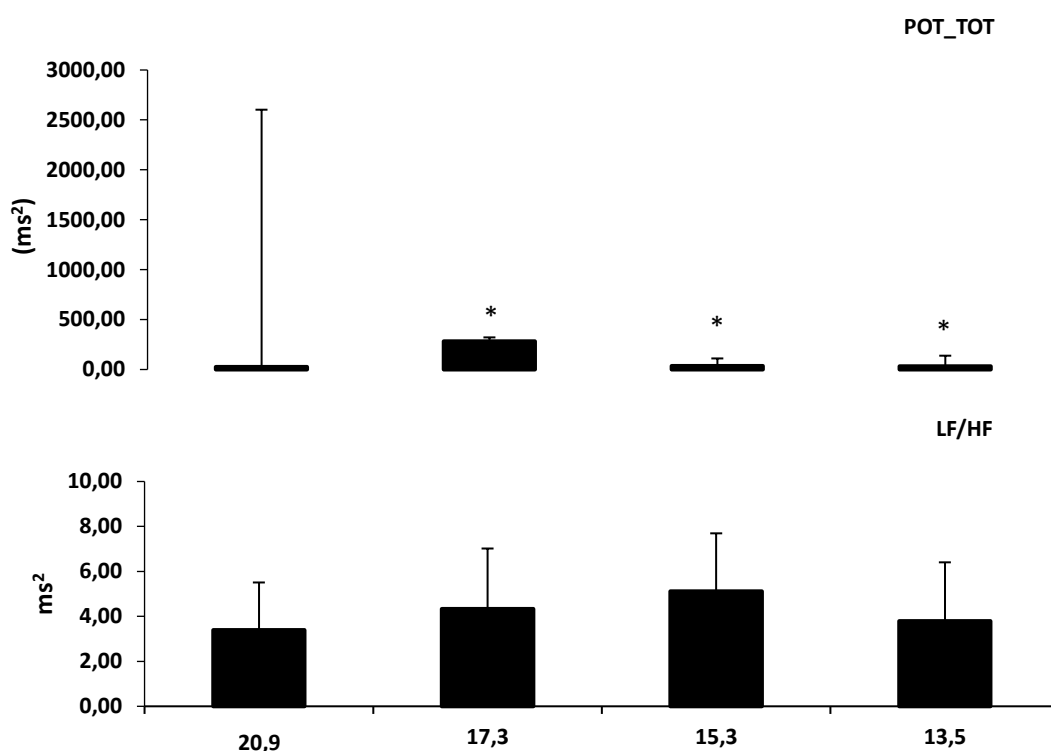


Figura 43- Descrição dos valores médios da potência total do espectro e do rácio LF/HF nas diferentes  $F_{\text{IO}_2}$ . Legenda: Diferença significativa, para  $p \leq 0,05$ , para a normóxia (20,9%) (\*)

### 3. Discussão de resultados

O presente estudo teve como objetivo analisar qual o impacto da manipulação da  $F_{\text{IO}_2}$  durante o exercício de carga constante em hipóxia incremental no funcionamento cardíaco e analisar qual o papel do *SNA* na oxigenação tecidual.

Os dados deste estudo suportam a hipótese formulada inicialmente: (1) a *HRV* mostrou ser um indicador válido e que nos permite inferir sobre os efeitos fisiológicos do exercício em normóxia e em hipóxia, no organismo e (2) o *stress* imposto pelo estímulo de treino ou pela exposição a uma condição de hipóxia, induz modificações da atividade do sistema neurovegetativo.

Segundo Malliani (2001) o exercício realizado em altitude simulada promove a alteração dos parâmetros da *HRV*, aumentando a atividade do *SNS* e inibindo a atividade vagal. Os nossos dados comprovam esta afirmação.



### 3.1. Análise do efeito da altitude simulada no balanço simpático-vagal pelos métodos lineares

O aumento da intensidade do exercício e a exposição à hipóxia, são estímulos capazes de diminuir o controlo vagal com aumento do contributo simpático, um mecanismo em que se evoca a alteração da sinalização dos quimiorreceptores arteriais (Ogoh *et al.*, 2005; Mazzeo, *et al.*, 1994).

A exposição hipóxica aguda, associada à hipoxemia arterial, desencadeia uma série de respostas ventilatórias e cardíacas para repor a homeostasia (Povea, *et al.*, 2005; Hughson, *et al.*, 1994). A ativação do eixo simpático (adrenérgico) por ação dos quimiorreceptores aórticos e carotídeos, com aumento da atividade do seio e do corpo carotídeo, é o mecanismo responsável pela resposta adaptativa do organismo.

A exposição a uma hipóxica aguda estimula mecanismos regulatórios do SNA, no entanto, o conhecimento sobre o efeito que da altitude simulada no SNA é ténue e carece de explicação detalhada.

Estudos recentes, com diferentes protocolos experimentais, procuram padronizar o comportamento do SNA durante o exercício em altitude natural e simulada e descrevem o predomínio da atividade simpática em detrimento da atividade vagal (Povea, *et al.*, 2005; Hughson, *et al.*, 1994; Cheng, *et al.*, 2005; Zhang *et al.*, 2014).

Uma maior ativação do SNP durante o exercício moderado, em altitude simulada, é reportada por alguns investigadores, que associam a diminuição dos  $RR_{média}$  (Povea, *et al.*, 2005; Hughson, *et al.*, 1994), do rMSSD (Cheng, *et al.*, 2005; Povea, *et al.*, 2005), do pNN50 (Povea, *et al.*, 2005) e do SDNN (Cheng, *et al.*, 2005), ao aumento da atividade vagal. O nosso estudo comprova em parte esses resultados, uma vez que verificámos uma depressão dos parâmetros relacionados com o domínio temporal, nomeadamente, a  $RR_{média}$ , o SDNNn e o TINN.

Os parâmetros que caracterizam o domínio da frequência também são utilizados para caracterizar o balanço simpático-vagal. É consensual que o aumento dos espetros de LF e de VLF traduzem um aumento da atividade do SNS (Sztajzel, 2004), que o espetro de HF é um indicador da atividade do sistema parassimpático e está muito dependente da frequência respiratória, e que o rácio de LF/HF é uma medida que ilustra o balanço entre o funcionamento dos dois sistemas SNS e SNP (Electrophysiology, 1996).

Diversos autores relacionam a diminuição do espectro de LF, de HF e da potência total do espectro (Mairer, *et al.*, 2013; Povea, *et al.*, 2005) e o aumento do LF/HF (Mairer, *et al.*, 2013; Basualto-Alarcon, *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2014), com a inibição da atividade vagal.

Os nossos resultados vão ao encontro do descrito pela literatura, porque mostram que a redução da  $F_iO_2$  leva a uma diminuição geral e significativa dos valores absolutos das diferentes bandas de frequência do espectro, mais exatamente, VLF, LF, HF e a um aumento da POT\_TOT (*i.e.*, relativa ao patamar normóxico). No entanto, não verificámos qualquer tipo de alteração significativa no LF/HF.

Os nossos resultados evidenciam a ativação do SNS, com diminuição do VLF e do LF, atribuível à regulação vasomotora, humoral e do sistema de renina-angiotensina, e uma diminuição da atividade vagal, patente na diminuição do HF.

Povea *et al.* (2005) observou ainda uma diminuição significativa da potência total do espectro durante o exercício nos diferentes patamares hipóxicos, mas estes resultados não vão ao encontro do descrito por nós. A discrepância pode ser atribuída, em parte, pelas diferenças no protocolo experimental, uma vez que neste estudo, a hipóxia foi administrada de forma contínua e crescente. No entanto, os nossos dados registam um maior aumento no primeiro patamar hipóxico seguido de uma diminuição nos patamares seguintes, o que pode representar o aumento da atividade simpática em detrimento da parassimpática.

### **3.2. Análise do efeito da altitude simulada no balanço simpático-vagal pelos métodos não lineares**

Os métodos não lineares são considerados um instrumento poderoso, que nos permite complementar as tradicionais análises lineares no domínio do tempo e frequência descrevendo características do sistema biológico em estudo e alargando a nossa compreensão da *HRV* (Zhang *et al.*, 2014). A vantagem dos métodos não lineares está relacionada com a descrição das flutuações complexas do ritmo cardíaco e com a separação das estruturas de comportamento não linear nas séries temporais dos batimentos cardíacos (Voss, *et al.*, 1996; Tulppo, *et al.*, 1998).

O protocolo experimental aplicado neste estudo consiste na perturbação, em patamares sucessivos, do sistema respiratório. Nestas condições, a análise da *HRV* com o uso dos tradicionais métodos lineares, pode não ser o melhor instrumento para ilustrar o comportamento complexo dos diversos sistemas envolvidos na regulação homeostática e que

envolvem alteração rápida da atividade simpática e vagal e do funcionamento do *SNA* (Goldberger, *et al.*, 1996; Yuanyuan, *et al.*, 2014).

Para abordar a complexidade e irregularidade das séries temporais da *HRV*, Richman e Moorman (2000) introduziram a técnica de entropia aproximada da amostra (ApEN), que quantifica o comportamento caótico das séries temporais da *HRV* e a aleatoriedade e previsibilidade dos *R-R* (Pincus, 1991).

O Poincaré Plot é outra técnica utilizada para quantificar a aleatoriedade e complexidade do funcionamento dos *RR* (Woo *et al.*, 1994; Kamen *et al.*, 1996). Nestes diagramas é ilustrada a variação dos intervalos *R-R* em função dos intervalos *R-R* anteriores com a formação de uma imagem característica em forma de elipse (Woo *et al.*, 1994; Huikuri *et al.*, 1996; Mourot *et al.*, 2004), o que nos permite identificar batimentos ectópicos ou ruído, que de outra forma não seria observada (Myers *et al.*, 1992).

No nosso estudo observámos um aumento significativo das duas formas de entropia na transição do exercício moderado em normóxia para a hipóxia, o que está de acordo com o descrito em estudos de exposição à altitude simulada de diversos autores (Yuanyuan, *et al.*, 2013; Zhang, *et al.*, 2014; Vigo, *et al.*, 2010). Este aumento da entropia representa uma maior irregularidade no padrão dos intervalos *R-R* e um aumento do grau de complexidade do funcionamento do sistema cardiovascular, induzido pela modificação da homeostasia e balanço do *SNA* durante o protocolo experimental. O aumento da *FC*, em cada uma das transições, é associado ao aumento da estimulação simpática na atividade vasomotora e pela predominância do controlo da atividade cardíaca pelo *SNS* (Yuanyuan, *et al.*, 2013). Este comportamento é confirmado pelo aumento dos valores dos dois índices de entropia analisados, o que ilustra uma alteração do balanço simpático vagal. Os nossos resultados demonstram que a diminuição da  $F_iO_2$  modifica as dinâmicas cardioventilatórias.

A análise qualitativa do Poincaré Plot é baseada na análise das elipses formadas pelo atrator dos pontos, que compõem o diagrama de Poincaré e foram descritas por Tulppo *et al.* (1998) da seguinte forma: (1) figura com características de uma cometa, na qual o aumento da dispersão dos intervalos *RR* batimento a batimento (*SD1*), é observado com o aumento dos intervalos *RR*, o que representa as características de um gráfico de pontos considerado normal; (2) figura com características de um torpedo, com pequena dispersão global batimento a batimento (*SD1*), e sem aumento da dispersão dos intervalos *RR* a longo prazo (*SD2*); (3) figura complexa de forma parabólica, onde duas ou mais extremidades diferentes, estão separadas do corpo principal do gráfico de pontos, com pelo menos três pontos em cada uma das extremidades.

A descrição de Tulppo *et al.* (1998) foi confirmada no estudo de Brennan *et al.* (2002) que, por modelação matemática, produziu uma simulação que reproduzia a forma de um gráfico de pontos de Poincaré, a partir de diferentes situações experimentais. Estas eram posteriormente comparadas com dados reais, obtidos a partir de sujeitos com prescrições idênticas às simuladas, para determinar a sua fiabilidade e validade. Os investigadores observaram que o gráfico de pontos apresentou o seguinte comportamento: (1) com maior ativação do *SNP*, por administração de betabloqueadores, os pontos que derivam dos RR centram-se em torno do eixo do gráfico, sendo que, quanto maior a atividade vagal mais centrados estão os pontos; (2) que uma maior ativação do *SNS* implica um estreitar dos pontos no eixo SD1 e um alongar dos mesmos em torno de SD2, o que visualmente implica uma figura com forma de um cometa; (3) ao aplicarmos mais ruído e com o aumento da atividade do *SNS*, os atractores do gráfico distorcem a elipse, dispersam e centram os pontos em diferentes extremidades dos eixos cartesianos, SD1 e SD2, formando uma parábola.

O protocolo experimental usado no nosso estudo replica os resultados obtidos nos dois estudos citados, pois a diminuição da  $F_iO_2$ , em cada patamar, aumenta a atividade simpática e promove uma alteração na forma da elipse, como descrito anteriormente.

Pela forma alongada e centrada da elipse (*i.e.*, forma de torpedo) e pela distribuição dos pontos no gráfico, verificamos uma demarcada atividade simpática durante o exercício moderado em normóxia. Em altitude simulada observámos que a componente simpática aumenta em cada patamar. Aos 1500 metros a dispersão dos pontos ao longo do SD2 mantém-se, mas aumenta a dispersão dos intervalos RR batimento a batimento em SD1, e a elipse mantém a forma de torpedo. O comportamento da elipse (forma de parábola) nos 2500 metros sugere a alteração do comportamento do *SNA*, uma vez que a dispersão dos pontos em SD2 está mais centrada e a dispersão dos pontos em SD1 aumenta, sugerindo um concomitante incremento da ativação e modulação do nódulo sinusal a partir de ambos os sistemas nervosos autónomos (*i.e.*, *SNP* e *SNS*), o que nos faz reforçar a ideia do estudo IV, ao sugerirmos a existência de um limiar da  $S_aO_2$  nesta fase do protocolo experimental, uma vez que, no patamar seguinte (*i.e.*, 3500 metros), se verifica um aumento da caoticidade e complexidade dos pontos. Este comportamento biológico traduz-se pelo centrar dos pontos no eixo SD1 e nas extremidades do SD2, o que representa uma maior ativação simpática e uma atenuação da influência do sistema nervoso parassimpático.

Na análise quantitativa de ambos os eixos observamos, em primeiro lugar, um decréscimo não significativo do valor do SD1 que, no nosso entender, tem bastante significado fisiológico, uma vez que este eixo é um indicador do sistema nervoso parassimpático e da atividade

vagal (Kamen *et al.*, 1996) e apresenta uma grande relação com o espectro de HF (Contreras *et al.*, 2006; Hoshi *et al.*, 2013).

Deste modo, a diminuição do SD1 aliado à diminuição do HF e dos parâmetros do domínio temporal, reforça e sugere a diminuição da atividade vagal durante o protocolo experimental. Por outro lado, verificou-se um aumento significativo do SD2 em cada uma das altitudes. O eixo SD2 correlaciona-se com o SDNN, (Hoshi, *et al.*, 2013) e com o espectro LF segundo Hsu *et al.* (2012). Estas relações sugerem que o SD2 é influenciado pelo *SNP* e pelo *SNS*.

No entanto, ao cruzarmos estes dados com o aumento significativo do IS e do IS/PS observados e ao estarem ambos os índices associados ao aumento da atividade simpática (Naranjo Orellana, *et al.*, 2015), reforça-se a tese de que existe um aumento da atividade simpática, mediada pela atividade do sistema respiratório, já que a diminuição da  $F_iO_2$  influencia e potencia a atividade do *SNS*.

Isto permite-nos afirmar que existe uma alteração na homeostasia do balanço simpático vagal, que se traduz no aumento da atividade simpática e na diminuição da atividade vagal, no controlo da atividade cardíaca. No nosso entender o SD2 é um bom indicador da atividade simpática neste tipo de protocolo experimental

Os nossos dados vão parcialmente ao encontro do estudo de Zupet *et al.* (2009) que sugere que a exposição a uma hipóxia aguda é um agente passível de alterar o balanço simpático vagal e aumenta os valores de ambos os eixos do Poincaré Plot, durante a realização de exercício de alta intensidade.

Segundo Ferreira *et al.* (2010), este tipo de comportamento demonstra a complexidade do funcionamento da atividade cardíaca e a capacidade que possuí em adaptar-se face a estas alterações abruptas no meio ambiente.

#### 4. Conclusões

- A. Durante o teste de carga constante os participantes apresentaram alterações na *HRV* em função da variação da  $F_iO_2$ .
- B. A diminuição da  $F_iO_2$  durante o exercício de carga constante causa a diminuição da *HRV*, associada ao aumento da atividade simpática e inibição da atividade vagal e tem uma alteração mais acentuada nas  $F_iO_2$  mais baixas.
- C. O uso da estatística não linear ilustra melhor a complexidade do comportamento do *SNA* face à alteração da  $F_iO_2$ .

## **CAPÍTULO 9: CONCLUSÃO GERAL**

---

A valorização da pequena variação nos resultados desportivos no alto rendimento provém, muitas vezes, da forma como usamos os instrumentos e métodos de treino disponíveis. O suporte científico, no que se refere ao treino e à adequação dos métodos e meios de treino a cada indivíduo, são fatores fundamentais para o sucesso, tal como, a integração e a transferência do conhecimento científico para o terreno.

O conjunto de estudos deste projeto de investigação pretende contribuir para a descrição dos efeitos fisiológicos da altitude simulada em diferentes formas de exposição, para um uso mais efetivo e seguro deste recurso ergogénico. Foram exploradas as condições de hipóxia mais utilizadas, como a *IHE* e o exercício em altitude simulada, com o objetivo de aproximar a investigação às condições reais no terreno e quantificar o “*stress*” fisiológico adicional à carga real de treino, o que é importante para podermos adequar e potenciar o uso deste instrumento de treino.

### **1. Implicações práticas para o procedimento metodológico das cinéticas de consumo de oxigénio**

Os estudos realizados permitiram confirmar que modelar a  $VO_{2cin}$  com uma transição de exercício de carga constante, no domínio pesado, é um procedimento reproduzível e que pode ser considerado no planeamento e operacionalização dos procedimentos experimentais de estudos científicos.

Quando a opção para modelar a  $VO_{2cin}$  for a média de diferentes transições de exercício de carga constante, as mesmas deverão ser realizadas no próprio dia e com um intervalo maior ou igual a 105 minutos, para que não se verifique o efeito do exercício prévio.

Outra constatação retirada destes estudos, é que as ilações acerca dos parâmetros que caracterizam a componente lenta da  $VO_{2cin}$  devem ser realizadas com algum cuidado, uma vez que estes apresentam uma grande variação.

### **2. Padrões de resposta aos diferentes métodos de exposição à altitude e implicações fisiológicas para o treino**

Neste trabalho identificou-se uma série de padrões de respostas fisiológicas a diferentes métodos de intervenção hipóxica.

Na exposição passiva à hipóxia, alternando durante uma hora períodos de cinco minutos em normóxia com períodos de cinco minutos em hipóxia, observou-se diminuição da  $S_aO_2$  e

aumento da *FC* durante a exposição com alteração dos parâmetros ventilatórios no exercício subsequente.

Estes efeitos mantêm-se uma hora após a intervenção e têm implicações práticas no exercício subsequente, no domínio de intensidade pesado, nomeadamente, com aumento do custo aeróbio do exercício.

Ao planeamos este tipo de intervenção deveremos ter em conta este impacto fisiológico, e assim: (1) colocar estrategicamente este estímulo no microciclo para coincidir com sessões de baixa intensidade; (2) antecipar a interação na recuperação nas sessões com uma intensidade alta.

Por outro lado, a exposição a uma hipóxia aguda durante o exercício de carga constante, no domínio moderado, induz um *stress* adicional ao organismo e afeta a homeostasia e o equilíbrio metabólico do organismo. A hipoxemia induzida pela hipóxia normobárica acentua a hipóxia tecidual e tem um impacto direto na homeostasia e balanço do *SNA*, aumentando a atividade simpática e o funcionamento do sistema cardiovascular.

Este *drive* simpático está associado a alteração de uma série de respostas agudas, que afetam o balanço metabólico durante o exercício moderado. De facto, verificámos a existência de um limiar da  $S_aO_2$ , a partir do qual o metabolismo anaeróbio é evocado de forma significativa para o fornecimento de energia, com repercussão da resposta fisiológica que assume características do domínio de intensidade pesado.

O conhecimento do efeito fisiológico real, da exposição à altitude simulada e da interação da hipóxia com o exercício, permite um planeamento de sessões de treino mais efetivas, possibilitando a antecipação do seu impacto sobre a recuperação. Também é possível confrontar as respostas fisiológicas esperadas, com a monitorização do comportamento dos diferentes sistemas fisiológicos, potenciando assim, as adaptações positivas decorrentes e minorando os seus aspetos negativos.

A realização de exercício em altitude simulada também nos permite projetar sessões de treino, em que para uma determinada carga externa imposta, a carga interna será superior, o que poderá ser útil na prevenção de uma sobrecarga mecânica e pode acrescentar uma solução na área da saúde, nomeadamente, para a recuperação após uma lesão desportiva e para o tratamento de determinadas patologias como, por exemplo, o excesso de peso.

Em ambas as formas de exposição, os métodos usados foram efetivos para criar condições de diminuição da  $PO_2$  nos tecidos, modificando a resposta metabólica e induzindo adaptações específicas.



Desta forma, é importante que no momento de planearmos as cargas hipóxicas, controlemos a intensidade do exercício e o grau de severidade do estímulo aplicado, de forma a quantificarmos com exatidão a carga aplicada e qual o seu tempo ótimo de recuperação.

### **3. Aspetos metodológicos do protocolo experimental**

O protocolo experimental utilizado neste estudo teve como premissas técnico-científicas: (1) que o fator intensidade do exercício fosse reduzido a um só nível e normalizado a cada indivíduo, de acordo com as recomendações de diversas associações internacionais; (2) a duração e intensidade do exercício implicou que os atletas pudessem atingir um estado estacionário, o que representa uma premissa de equilíbrio metabólico; (3) a utilização de uma intensidade moderada, em normóxia, está associada a um índice de incidentes muito baixo.

Neste estudo, usaram-se quatro níveis distintos de altitude simulada (*i.e.*, nível do mar., 1500m, 2500m e 3500m) correspondentes às categorias de baixa altitude, média altitude e alta altitude. Assegurámos que o nível de alta altitude simulada estivesse no limite de transição com a média altitude, por razões de segurança na administração, tal como, a apresentação da hipóxia por patamares sucessivos, com uma monitorização *in momentum*, o que nos permitia interromper o exercício por critério de segurança.

Este tipo de protocolo experimental é viável para que possamos aferir o grau de interação e funcionamento dos diversos sistemas do organismo, em resposta à restrição do fluxo respiratório. Também nos permite caracterizar o tipo de limitação predominante em cada altitude. Outra característica importante é que aproxima bastante a testagem laboratorial, às condições existentes no terreno.

### **4. Adequação dos diferentes métodos e instrumentos para o estudo dos efeitos fisiológicos da hipóxia normobárica**

O conhecimento sobre os métodos e instrumentos utilizados para avaliar e prescrever exercício físico é muito importante.

Aferimos que, para uma efetiva administração de qualquer método hipóxico, é necessário estudar e avaliar os efeitos fisiológicos dos mesmos, tal como, os instrumentos utilizados para monitorar o efeito das cargas internas, para que possamos ser efetivos na obtenção dos resultados esperados com a exposição.

Além disso, o método de administração de hipóxia por nós desenvolvido e validado, é um pode vir a facilitar o estudo dos efeitos fisiológicos da hipóxia normobárica no treino desportivo e na saúde, constituindo um meio importante para uma administração segura da hipóxica, nos dois métodos estudados.

Por último, a variabilidade da frequência cardíaca também demonstrou ser um instrumento fiável para descrever o comportamento do impacto da exposição aguda à hipóxia no sistema nervoso autónomo e para caracterizar as alterações da atividade cardíaca durante o exercício, sendo que, os métodos não lineares tendem a ser mais efetivos do que os métodos lineares.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

- Achten, J., e Jeukendrup, A. E. (2003). Heart rate monitoring: applications and limitations. *Sports Med*, 33(7), 517-538.
- Adamos, T., Papanikolaou, Z., Voutselas, V., e Soulas, D. (2008). Effects of hypoxia on moderate exercise. *Biology of exercise*, 4, 1-16.
- Ainslie, P. N., Barach, A., Cummings, K. J., Murrell, C., Hamlin, M., e Hellemans, J. (2007). Cardiorespiratory and cerebrovascular responses to acute poikilocapnic hypoxia following intermittent and continuous exposure to hypoxia in humans. *J Appl Physiol*, 102(5), 1953-1961.
- Ainslie, P. N., Barach, A., Murrell, C., Hamlin, M., Hellemans, J., e Ogoh, S. (2007). Alterations in cerebral autoregulation and cerebral blood flow velocity during acute hypoxia: rest and exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 292(2), H976-983.
- Ainslie, P. N., Ogoh, S., Burgess, K., Celi, L., McGrattan, K., Peebles, K., Murrell, C., Subedi, P., e Burgess, K. R. (2008). Differential effects of acute hypoxia and high altitude on cerebral blood flow velocity and dynamic cerebral autoregulation: alterations with hyperoxia. *J Appl Physiol*, 104(2), 490-498.
- Ainslie, P. N., e Poulin, M. J. (2004a). Respiratory, cerebrovascular and pressor responses to acute hypoxia: dependency on PET(CO<sub>2</sub>). *Adv Exp Med Biol*, 551, 243-249.
- Ainslie, P. N., e Poulin, M. J. (2004b). Ventilatory, cerebrovascular, and cardiovascular interactions in acute hypoxia: regulation by carbon dioxide. *J Appl Physiol*, 97(1), 149-159.
- Akgul, F., Batyraliev, T., Karben, Z., e Pershukov, I. (2007). Effects of acute hypoxia on left and right ventricular contractility in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2(1), 77-80.
- Alvarez-Herms, J., Julia-Sanchez, S., Hamlin, M. J., Corbi, F., Pages, T., e Viscor, G. (2015). Popularity of hypoxic training methods for endurance-based professional and amateur athletes. *Physiol Behav*, 143, 35-38.
- Amann, M. (2012). Pulmonary system limitations to endurance exercise performance in humans. *Exp Physiol*, 97(3), 311-318.
- Amann, M., Eldridge, M. W., Lovering, A. T., Stickland, M. K., Pegelow, D. F., e Dempsey, J. A. (2006). Arterial oxygenation influences central motor output and exercise performance via effects on peripheral locomotor muscle fatigue in humans. *J Physiol*, 575(Pt 3), 937-952.
- Amann, M., e Kayser, B. (2009). Nervous system function during exercise in hypoxia. *High Alt Med Biol*, 10(2), 149-164.
- Amann, M., Romer, L. M., Pegelow, D. F., Jacques, A. J., Hess, C. J., e Dempsey, J. A. (2006). Effects of arterial oxygen content on peripheral locomotor muscle fatigue. *J Appl Physiol (1985)*, 101(1), 119-127.
- Amann, M., Romer, L. M., Subudhi, A. W., Pegelow, D. F., e Dempsey, J. A. (2007). Severity of arterial hypoxaemia affects the relative contributions of peripheral muscle fatigue to exercise performance in healthy humans. *J Physiol*, 581(Pt 1), 389-403.
- Angermann, M., Hoppeler, H., Wittwer, M., Dapp, C., Howald, H., e Vogt, M. (2006). Effect of acute hypoxia on maximal oxygen uptake and maximal performance during leg and upper-body exercise in Nordic combined skiers. *Int J Sports Med*, 27(4), 301-306.
- Arena, R., Humphrey, R., Peberdy, M. A., e Madigan, M. (2003). Comparison of oxygen uptake on-kinetic calculations during submaximal exercise. *JEPonline*, 6(2), 1-7.
- Ashenden, M. J., Gore, C. J., Dobson, G. P., Boston, T. T., Parisotto, R., Emslie, K. R., Trout, G. J., e Hahn, A. G. (2000). Simulated moderate altitude elevates serum

- erythropoietin but does not increase reticulocyte production in well-trained runners. *Eur J Appl Physiol*, 81(5), 428-435.
- Ashenden, M. J., Gore, C. J., Dobson, G. P., e Hahn, A. G. (1999). "Live high, train low" does not change the total haemoglobin mass of male endurance athletes sleeping at a simulated altitude of 3000 m for 23 nights. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 80(5), 479-484.
- Ashenden, M. J., Hahn, A. G., Martin, D. T., Logan, P., Parisotto, R., e Gore, C. J. (2001). A comparison of the physiological response to simulated altitude exposure and r-HuEpo administration. *J Sports Sci*, 19(11), 831-837.
- Atkinson, G., e Nevill, A. M. (1998). Statistical methods for assessing measurement error (reliability) in variables relevant to sports medicine. *Sports Med*, 26(4), 217-238.
- Aubert, A. E., Seps, B., e Beckers, F. (2003). Heart rate variability in athletes. *Sports Med*, 33(12), 889-919.
- Babb, T. G. (2013). Exercise ventilatory limitation: the role of expiratory flow limitation. *Exerc Sport Sci Rev*, 41(1), 11-18.
- Baggish, A. L., e Wood, M. J. (2011). Athlete's heart and cardiovascular care of the athlete: scientific and clinical update. *Circulation*, 123(23), 2723-2735.
- Bailey, S. J., Vanhatalo, A., Wilkerson, D. P., Dimenna, F. J., e Jones, A. M. (2009). Optimizing the "priming" effect: influence of prior exercise intensity and recovery duration on O<sub>2</sub> uptake kinetics and severe-intensity exercise tolerance. *J Appl Physiol*, 107(6), 1743-1756.
- Baker, T. L., e Mitchell, G. S. (2000). Episodic but not continuous hypoxia elicits long-term facilitation of phrenic motor output in rats. *J Physiol*, 529 Pt 1, 215-219.
- Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., Forman, D., Franklin, B., Guazzi, M., Gulati, M., Keteyian, S. J., Lavie, C. J., Macko, R., Mancini, D., e Milani, R. V. (2010). Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 122(2), 191-225.
- Ball, D. (2015). Metabolic and endocrine response to exercise: sympathoadrenal integration with skeletal muscle. *J Endocrinol*, 224(2), R79-95.
- Ball, M. K., Waypa, G. B., Mungai, P. T., Nielsen, J. M., Czech, L., Dudley, V. J., Beussink, L., Dettman, R. W., Berkelhamer, S. K., Steinhorn, R. H., Shah, S. J., e Schumacker, P. T. (2014). Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1alpha. *Am J Respir Crit Care Med*, 189(3), 314-324.
- Bangsbo, J., Krstrup, P., Gonzalez-Alonso, J., Boushel, R., e Saltin, B. (2000). Muscle oxygen kinetics at onset of intense dynamic exercise in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 279(3), R899-906.
- Barbosa, K., Costa, N., Alfenas, R., Paula, S., Minim, V., e Bressan, J. (2010). Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. *Rev. Nutr.*, 23(4), 629-643.
- Bartoli, F., Baselli, G., e Cerutti, S. (1985). AR identification and spectral estimate applied to the R-R interval measurements. *Int J Biomed Comput*, 16(3-4), 201-215.
- Basset, F. A., Joannis, D. R., Boivin, F., St-Onge, J., Billaut, F., Dore, J., Chouinard, R., Falgairette, G., Richard, D., e Boulay, M. R. (2006). Effects of short-term normobaric hypoxia on haematology, muscle phenotypes and physical performance in highly trained athletes. *Exp Physiol*, 91(2), 391-402.
- Bassett, D. R., Jr., e Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc*, 32(1), 70-84.
- Basualto-Alarcon, C., Rodas, G., A., Galilea, P., J., Riera, T., Pagés, Ricart, A., Torrella, J. R., Behn, C., e Viscor, G. (2012). Cardiorespiratory parameters during

- submaximal exercise under acute exposure to normobaric and hypobaric hypoxia. *Apunts Med Esport.* (.), 47(174), 65-72.
- Bates, B. T., Zhang, S., Dufek, J. S., e Chen, F. C. (1996). The effects of sample size and variability on the correlation coefficient. *Med Sci Sports Exerc.*, 28(3), 386-391.
- Battisti-Charbonney, A., Fisher, J., e Duffin, J. (2011). The cerebrovascular response to carbon dioxide in humans. *J Physiol*, 589(Pt 12), 3039-3048.
- Bavis, R. W., Powell, F. L., Bradford, A., Hsia, C. C., Peltonen, J. E., Soliz, J., Zeis, B., Fergusson, E. K., Fu, Z., Gassmann, M., Kim, C. B., Maurer, J., McGuire, M., Miller, B. M., O'Halloran, K. D., Paul, R. J., Reid, S. G., Rusko, H. K., Tikkanen, H. O., e Wilkinson, K. A. (2007). Respiratory plasticity in response to changes in oxygen supply and demand. *Integr Comp Biol*, 47(4), 532-551.
- Bearden, S. E., e Moffatt, R. J. (2001). VO<sub>2</sub> and heart rate kinetics in cycling: transitions from an elevated baseline. *J Appl Physiol* (1985), 90(6), 2081-2087.
- Beckerman, H., Roebroek, M. E., Lankhorst, G. J., Becher, J. G., Bezemer, P. D., e Verbeek, A. L. (2001). Smallest real difference, a link between reproducibility and responsiveness. *Qual Life Res*, 10(7), 571-578.
- Beckert, J., Minhalma, R., Alves, F. B., e Neuparth, N. (2012). *Mesaurement of arterial oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry: Process capability*. Paper presented at the XXXII World Conference of sports medicine, Rome.
- Beidleman, B. A., Fulco, C. S., Staab, J. E., Andrew, S. P., e Muza, S. R. (2014). Cycling performance decrement is greater in hypobaric versus normobaric hypoxia. *Extrem Physiol Med*, 3, 8.
- Beidleman, B. A., Muza, S. R., Fulco, C. S., Cymerman, A., Staab, J. E., Sawka, M. N., Lewis, S. F., e Skrinar, G. S. (2006). White blood cell and hormonal responses to 4300 m altitude before and after intermittent altitude exposure. *Clin Sci (Lond)*, 111(2), 163-169.
- Belardinelli, R., Barstow, T. J., Porszasz, J., e Wasserman, K. (1995a). Changes in skeletal muscle oxygenation during incremental exercise measured with near infrared spectroscopy. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 70(6), 487-492.
- Belardinelli, R., Barstow, T. J., Porszasz, J., e Wasserman, K. (1995b). Skeletal muscle oxygenation during constant work rate exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 27(4), 512-519.
- Belardinelli, R., Georgiou, D., e Barstow, T. J. (1995). Near infrared spectroscopy and changes in skeletal muscle oxygenation during incremental exercise in chronic heart failure: a comparison with healthy subjects. *G Ital Cardiol*, 25(6), 715-724.
- Benoit, H., Germain, M., Barthelemy, J. C., Denis, C., Castells, J., Dormois, D., Lacour, J. R., e Geyssant, A. (1992). Pre-acclimatization to high altitude using exercise with normobaric hypoxic gas mixtures. *Int J Sports Med*, 13 Suppl 1, S213-216.
- Benso, A., Broglio, F., Aimaretti, G., Lucatello, B., Lanfranco, F., Ghigo, E., e Grottole, S. (2007). Endocrine and metabolic responses to extreme altitude and physical exercise in climbers. *Eur J Endocrinol*, 157(6), 733-740.
- Bentley, D. J., Newell, J., e Bishop, D. (2007). Incremental exercise test design and analysis: implications for performance diagnostics in endurance athletes. *Sports Med*, 37(7), 575-586.
- Berger, M. M., Luks, A. M., Bailey, D. M., Menold, E., Robotti, G. C., Mairbaur, H., Dehnert, C., Swenson, E. R., e Bartsch, P. (2011). Transpulmonary plasma catecholamines in acute high-altitude pulmonary hypertension. *Wilderness Environ Med*, 22(1), 37-45.

- Berkenbosch, A., Dahan, A., DeGoede, J., e Olievier, I. C. (1992). The ventilatory response to CO<sub>2</sub> of the peripheral and central chemoreflex loop before and after sustained hypoxia in man. *J Physiol*, 456, 71-83.
- Bernardi, L., Passino, C., Serebrovskaya, Z., Serebrovskaya, T., e Appenzeller, O. (2001). Respiratory and cardiovascular adaptations to progressive hypoxia; effect of interval hypoxic training. *Eur Heart J*, 22(10), 879-886.
- Bhaumik, G., Dass, D., Bhattacharyya, D., Sharma, Y. K., e Singh, S. B. (2013). Heart rate variability changes during first week of acclimatization to 3500 m altitude in Indian military personnel. *Indian J Physiol Pharmacol*, 57(1), 16-22.
- Billat, V. L., Lepretre, P. M., Heubert, R. P., Koralsztejn, J. P., e Gazeau, F. P. (2003). Influence of acute moderate hypoxia on time to exhaustion at vVO<sub>2</sub>max in unacclimatized runners. *Int J Sports Med*, 24(1), 9-14.
- Billaut, F., Kerris, J. P., Rodriguez, R. F., Martin, D. T., Gore, C. J., e Bishop, D. J. (2013). Interaction of central and peripheral factors during repeated sprints at different levels of arterial O<sub>2</sub> saturation. *PLoS One*, 8(10), e77297.
- Bishop, D., e Edge, J. (2005). The effects of a 10-day taper on repeated-sprint performance in females. *J Sci Med Sport*, 8(2), 200-209.
- Bonetti, D. L., e Hopkins, W. G. (2009). Sea-level exercise performance following adaptation to hypoxia: a meta-analysis. *Sports Med*, 39(2), 107-127.
- Bonetti, D. L., e Hopkins, W. G. (2010). Variation in performance times of elite flat-water canoeists from race to race. *Int J Sports Physiol Perform*, 5(2), 210-217.
- Bonetti, D. L., Hopkins, W. G., e Kilding, A. E. (2006). High-intensity kayak performance after adaptation to intermittent hypoxia. *Int J Sports Physiol Perform*, 1(3), 246-260.
- Bonetti, D. L., Hopkins, W. G., Lowe, T. E., Boussana, A., e Kilding, A. E. (2009). Cycling performance following adaptation to two protocols of acutely intermittent hypoxia. *Int J Sports Physiol Perform*, 4(1), 68-83.
- Borrani, F., Candau, R., Millet, G. Y., Perrey, S., Fuchslocher, J., e Rouillon, J. D. (2001). Is the VO<sub>2</sub> slow component dependent on progressive recruitment of fast-twitch fibers in trained runners? *J Appl Physiol*, 90(6), 2212-2220.
- Bosquet, L., Leger, L., e Legros, P. (2002). Methods to determine aerobic endurance. *Sports Med*, 32(11), 675-700.
- Bourdillon, N., Mollard, P., Letournel, M., Beaudry, M., e Richalet, J. P. (2009). Non-invasive evaluation of the capillary recruitment in the human muscle during exercise in hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol*, 165(2-3), 237-244.
- Bourdon, P. (2013). Blood lactate thresholds: concepts and applications. In C. J. Gore e Rebecca K. Tanner (Eds.), *Physiological tests for elite athletes* (pp. 77-102). Champaign, Illinois: Human Kinetics.
- Boutellier, U., Buchel, R., Kundert, A., e Spengler, C. (1992). The respiratory system as an exercise limiting factor in normal trained subjects. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 65(4), 347-353.
- Bland, J. M., e Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1(8476), 307-310.
- Bland, J. M., e Altman, D. G. (1995). Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet*, 346(8982), 1085-1087.
- Brennan, M., Palaniswami, M., e Kamen, P. (2002). Poincare plot interpretation using a physiological model of HRV based on a network of oscillators. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283(5), H1873-1886.

- Brennan, M., Palaniswami, M., e Kamen, P. (2001). Do existing measures of Poincare plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Trans Biomed Eng*, 48(11), 1342-1347.
- Brocherie, F., Millet, G. P., Hauser, A., Steiner, T., Rysman, J., Wehrlin, J. P., e Girard, O. (2015). "Live High-Train Low and High" Hypoxic Training Improves Team-Sport Performance. *Med Sci Sports Exerc*.
- Brosnan, M. J., Martin, D. T., Hahn, A. G., Gore, C. J., e Hawley, J. A. (2000). Impaired interval exercise responses in elite female cyclists at moderate simulated altitude. *J Appl Physiol* (1985), 89(5), 1819-1824.
- Brugniaux, J. V., Schmitt, L., Robach, P., Nicolet, G., Fouillot, J. P., Moutereau, S., Lasne, F., Pialoux, V., Saas, P., Chorvot, M. C., Cornolo, J., Olsen, N. V., e Richalet, J. P. (2006). Eighteen days of "living high, training low" stimulate erythropoiesis and enhance aerobic performance in elite middle-distance runners. *J Appl Physiol* (1985), 100(1), 203-211.
- Brutsaert, T. D., Spielvogel, H., Caceres, E., Araoz, M., Chatterton, R. T., e Vitzthum, V. J. (2002). Effect of menstrual cycle phase on exercise performance of high-altitude native women at 3600 m. *J Exp Biol*, 205(Pt 2), 233-239.
- Burnley, M. (2009). Comments on point: counterpoint: the kinetics of oxygen uptake during muscular exercise do/do not manifest time-delayed phases. Profiles of the muscle fiber recruitment and the time-delayed slow phase. *J Appl Physiol*, 107(5), 1669.
- Burnley, M., Doust, J. H., e Jones, A. M. (2002). Effects of prior heavy exercise, prior sprint exercise and passive warming on oxygen uptake kinetics during heavy exercise in humans. *Eur J Appl Physiol*, 87(4-5), 424-432.
- Burnley, M., Doust, J. H., e Jones, A. M. (2006). Time required for the restoration of normal heavy exercise VO<sub>2</sub> kinetics following prior heavy exercise. *J Appl Physiol*, 101(5), 1320-1327.
- Burnley, M., e Jones, A. M. (2007). Oxygen uptake kinetics as a determinant of sports performance. *European Journal of Sport Science*, 7(2), 63-79.
- Burtscher, M., Faulhaber, M., Flatz, M., Likar, R., e Nachbauer, W. (2006). Effects of short-term acclimatization to altitude (3200 m) on aerobic and anaerobic exercise performance. *Int J Sports Med*, 27(8), 629-635.
- Burtscher, M., Nachbauer, W., Baumgartl, P., e Philadelphy, M. (1996). Benefits of training at moderate altitude versus sea level training in amateur runners. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 74(6), 558-563.
- Buskirk, E. R., Kollias, J., Akers, R. F., Prokop, E. K., e Reategui, E. P. (1967). Maximal performance at altitude and on return from altitude in conditioned runners. *J Appl Physiol*, 23(2), 259-266.
- Butler, G. C., Yamamoto, Y., e Hughson, R. L. (1994). Heart rate variability to monitor autonomic nervous system activity during orthostatic stress. *J Clin Pharmacol*, 34(6), 558-562.
- Calbet, J. A. (2003). Chronic hypoxia increases blood pressure and noradrenaline spillover in healthy humans. *J Physiol*, 551(Pt 1), 379-386.
- Calbet, J. A., Boushel, R., Radegran, G., Sondergaard, H., Wagner, P. D., e Saltin, B. (2003a). Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284(2), R291-303.
- Calbet, J. A., Boushel, R., Radegran, G., Sondergaard, H., Wagner, P. D., e Saltin, B. (2003b). Why is VO<sub>2</sub> max after altitude acclimatization still reduced despite normalization of arterial O<sub>2</sub> content? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284(2), R304-316.



- Cambri, L., Fronchetti, L., De-Oliveira, F., e Gevaerd, M. (2008). Variabilidade da frequência cardíaca e controle metabólico. *Arq Sanny Pesq Saúde*, 1(1), 72-82.
- Cano, I., Selivanov, V., Gomez-Cabrero, D., Tegner, J., Roca, J., Wagner, P. D., e Cascante, M. (2014). Oxygen pathway modeling estimates high reactive oxygen species production above the highest permanent human habitation. *PLoS One*, 9(11), e111068.
- Carter, H., Jones, A. M., Barstow, T. J., Burnley, M., Williams, C., e Doust, J. H. (2000). Effect of endurance training on oxygen uptake kinetics during treadmill running. *J Appl Physiol*, 89(5), 1744-1752.
- Carter, H., Jones, A. M., Maxwell, N. S., e Doust, J. H. (2002). The effect of interdiurnal and diurnal variation on oxygen uptake kinetics during treadmill running. *J Sports Sci*, 20(11), 901-909.
- Carter, H., Pringle, J. S., Barstow, T. J., e Doust, J. H. (2006). Oxygen uptake kinetics during supra VO<sub>2</sub>max treadmill running in humans. *Int J Sports Med*, 27(2), 149-157.
- Casaburi, R., e Porszasz, J. (2009). Constant work rate exercise testing: a tricky measure of exercise tolerance. *COPD*, 6(5), 317-319.
- Casas, M., Casas, H., Pages, T., Rama, R., Ricart, A., Ventura, J. L., Ibanez, J., Rodriguez, F. A., e Viscor, G. (2000). Intermittent hypobaric hypoxia induces altitude acclimation and improves the lactate threshold. *Aviat Space Environ Med*, 71(2), 125-130.
- Casey, D. P., Walker, B. G., Curry, T. B., e Joyner, M. J. (2011). Ageing reduces the compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: the role of nitric oxide. *J Physiol*, 589(Pt 6), 1477-1488.
- Chai, T., e Draxler, R. R. (2014). Root mean square error (RMSE) or mean absolute error (MAE)? Arguments against avoiding RMSE in the literature. *Geosci. Model Dev.*, 7, 1247-1250.
- Chan, C. K., e Vanhoutte, P. M. (2013). Hypoxia, Vascular Smooth Muscles and Endothelium. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 3(1), 1-7.
- Chapman, R. F. (2013). The individual response to training and competition at altitude. *Br J Sports Med*, 47 Suppl 1, i40-44.
- Chapman, R. F., Emery, M., e Stager, J. M. (1999). Degree of arterial desaturation in normoxia influences VO<sub>2</sub>max decline in mild hypoxia. *Med Sci Sports Exerc*, 31(5), 658-663.
- Chapman, R. F., Stager, J. M., Tanner, D. A., Stray-Gundersen, J., e Levine, B. D. (2011). Impairment of 3000-m run time at altitude is influenced by arterial oxyhemoglobin saturation. *Med Sci Sports Exerc*, 43(9), 1649-1656.
- Chapman, R. F., Stray-Gundersen, J., e Levine, B. D. (1998). Individual variation in response to altitude training. *J Appl Physiol* (1985), 85(4), 1448-1456.
- Chen, H. M., Chen, C. C., Hsueh, I. P., Huang, S. L., e Hsieh, C. L. (2009). Test-retest reproducibility and smallest real difference of 5 hand function tests in patients with stroke. *Neurorehabil Neural Repair*, 23(5), 435-440.
- Cheng, C., Lin, H., Tsai, H., Chu, C., e Lin, J. (2005). Analysis of heart rate variability during acute exposure to moderate altitude and rowing exercise. *J exerc Sci Fit*, 3(1), 25-32.
- Chia, M., Liao, C. A., Huang, C. Y., Lee, W. C., Hou, C. W., Yu, S. H., Harris, M. B., Hsu, T. S., Lee, S. D., e Kuo, C. H. (2013). Reducing body fat with altitude hypoxia training in swimmers: role of blood perfusion to skeletal muscles. *Chin J Physiol*, 56(1), 18-25.

- Christoulas, K., Karamouzis, M., e Mandroukas, K. (2011). "Living high - training low" vs. "living high - training high": erythropoietic responses and performance of adolescent cross-country skiers. *J Sports Med Phys Fitness*, 51(1), 74-81.
- Ciulla, M. M., Cortiana, M., Silvestris, I., Matteucci, E., Ridolfi, E., Giofre, F., Zanardelli, M., Paliotti, R., Cortelezzi, A., Pierini, A., Magrini, F., e Desiderio, M. A. (2007). Effects of simulated altitude (normobaric hypoxia) on cardiorespiratory parameters and circulating endothelial precursors in healthy subjects. *Respir Res*, 8, 58.
- Clark, S. A., Bourdon, P. C., Schmidt, W., Singh, B., Cable, G., Onus, K. J., Woolford, S. M., Stanef, T., Gore, C. J., e Aughey, R. J. (2007). The effect of acute simulated moderate altitude on power, performance and pacing strategies in well-trained cyclists. *Eur J Appl Physiol*, 102(1), 45-55.
- Claybaugh, J. R., Hansen, J. E., e Wozniak, D. B. (1978). Response of antidiuretic hormone to acute exposure to mild and severe hypoxia in man. *J Endocrinol*, 77(2), 157-160.
- Cleuziou, C., Perrey, S., Lecoq, A. M., Candau, R., Courteix, D., e Obert, P. (2005). Oxygen uptake kinetics during moderate and heavy intensity exercise in humans: the influence of hypoxia and training status. *Int J Sports Med*, 26(5), 356-362.
- Cohen, Jacob. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates.
- Conkin, J., e Wessel, J. H., 3rd. (2008). Critique of the equivalent air altitude model. *Aviat Space Environ Med*, 79(10), 975-982.
- Contreras, P., Eng, R., e Migliaro, E. (2006). Correlations between frequency-domain HRV indices and lagged Poincaré plot width in healthy and diabetic subjects. *Physiol. Meas.*, 27, 1-10.
- Coppel, J., Hennis, P., Gilbert-Kawai, E., e Grocott, M. P. (2015). The physiological effects of hypobaric hypoxia versus normobaric hypoxia: a systematic review of crossover trials. *Extrem Physiol Med*, 4, 2.
- Cuspidi, C., Sampieri, L., Boselli, L., Angioni, L., Bragato, R., Leonetti, G., e Zanchetti, A. (1991). Left ventricular diastolic function in athletes and borderline hypertensives with mild cardiac hypertrophy. *Cardiology*, 78(3), 278-281.
- Czuba, M., Waskiewicz, Z., Zajac, A., Poprzecki, S., Cholewa, J., e Rocznik, R. (2011). The effects of intermittent hypoxic training on aerobic capacity and endurance performance in cyclists. *J Sports Sci Med*, 10(1), 175-183.
- Davison, R. R., Van Someren, K. A., e Jones, A. M. (2009). Physiological monitoring of the Olympic athlete. *J Sports Sci*, 27(13), 1433-1442.
- de Groote, P., Millaire, A., Decoulx, E., Nugue, O., Guimier, P., e Ducloux. (1996). Kinetics of oxygen consumption during and after exercise in patients with dilated cardiomyopathy. New markers of exercise intolerance with clinical implications. *J Am Coll Cardiol*, 28(1), 168-175.
- DeBeck, L. D., Petersen, S. R., Jones, K. E., e Stickland, M. K. (2010). Heart rate variability and muscle sympathetic nerve activity response to acute stress: the effect of breathing. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 299(1), R80-91.
- Debevec, T., e Mekjavic, I. B. (2012). Short intermittent hypoxic exposures augment ventilation but do not alter regional cerebral and muscle oxygenation during hypoxic exercise. *Respir Physiol Neurobiol*, 181(2), 132-142.
- Debevec, T., Simpson, E. J., Macdonald, I. A., Eiken, O., e Mekjavic, I. B. (2014). Exercise training during normobaric hypoxic confinement does not alter hormonal appetite regulation. *PLoS One*, 9(6), e98874.
- Dekerle, J., Mucci, P., e Carter, H. (2012). Influence of moderate hypoxia on tolerance to high-intensity exercise. *Eur J Appl Physiol*, 112(1), 327-335.

- DeLorey, D. S., Kowalchuk, J. M., e Paterson, D. H. (2003). Relationship between pulmonary O<sub>2</sub> uptake kinetics and muscle deoxygenation during moderate-intensity exercise. *J Appl Physiol*, 95(1), 113-120.
- DeLorey, D. S., Kowalchuk, J. M., e Paterson, D. H. (2004). Effect of age on O<sub>2</sub> uptake kinetics and the adaptation of muscle deoxygenation at the onset of moderate-intensity cycling exercise. *J Appl Physiol* (1985), 97(1), 165-172.
- DeLorey, D. S., Shaw, C. N., Shoemaker, J. K., Kowalchuk, J. M., e Paterson, D. H. (2004). The effect of hypoxia on pulmonary O<sub>2</sub> uptake, leg blood flow and muscle deoxygenation during single-leg knee-extension exercise. *Exp Physiol*, 89(3), 293-302.
- Demarie, S., Quaresima, V., Ferrari, M., Sardella, F., Billat, V., e Faina, M. (2001). VO<sub>2</sub> slow component correlates with vastus lateralis de-oxygenation and blood lactate accumulation during running. *J Sports Med Phys Fitness*, 41(4), 448-455.
- Dempsey, J. A., Hanson, P. G., e Henderson, K. S. (1984). Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy human subjects at sea level. *J Physiol*, 355, 161-175.
- Dempsey, J. A., McKenzie, D. C., Haverkamp, H. C., e Eldridge, M. W. (2008). Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults. *Chest*, 134(3), 613-622.
- Dempsey, J. A., e Wagner, P. D. (1999). Exercise-induced arterial hypoxemia. *J Appl Physiol* (1985), 87(6), 1997-2006.
- Derchak, P. A., Stager, J. M., Tanner, D. A., e Chapman, R. F. (2000). Expiratory flow limitation confounds ventilatory response during exercise in athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 32(11), 1873-1879.
- di Prampero, P. E. (1985). Metabolic and circulatory limitations to VO<sub>2</sub> max at the whole animal level. *J Exp Biol*, 115, 319-331.
- di Prampero, P. E. (2003). Factors limiting maximal performance in humans. *Eur J Appl Physiol*, 90(3-4), 420-429.
- Divert, V. E., Vodianitskii, S. N., e Krivoshchekov, S. G. (2008). [External respiration response of sportsmen-skiers to intermittent normobaric hypoxia]. *Fiziol Cheloveka*, 34(2), 71-76.
- Dominelli, P. B., Foster, G. E., Dominelli, G. S., Henderson, W. R., Koehle, M. S., McKenzie, D. C., e Sheel, A. W. (2013). Exercise-induced arterial hypoxaemia and the mechanics of breathing in healthy young women. *J Physiol*, 591(Pt 12), 3017-3034.
- Dufour, S. P., Ponsot, E., Zoll, J., Doutreleau, S., Lonsdorfer-Wolf, E., Geny, B., Lampert, E., Fluck, M., Hoppeler, H., Billat, V., Mettauer, B., Richard, R., e Lonsdorfer, J. (2006). Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. I. Improvement in aerobic performance capacity. *J Appl Physiol*, 100(4), 1238-1248.
- Electrophysiology, Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and. (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*, 17(3), 354-381.
- Engelen, M., Porszasz, J., Riley, M., Wasserman, K., Maehara, K., e Barstow, T. J. (1996). Effects of hypoxic hypoxia on O<sub>2</sub> uptake and heart rate kinetics during heavy exercise. *J Appl Physiol*, 81(6), 2500-2508.
- Essop, M. F. (2007). Cardiac metabolic adaptations in response to chronic hypoxia. *J Physiol*, 584(Pt 3), 715-726.

- Faisal, A., Beavers, K. R., Robertson, A. D., e Hughson, R. L. (2009). Prior moderate and heavy exercise accelerate oxygen uptake and cardiac output kinetics in endurance athletes. *J Appl Physiol* (1985), 106(5), 1553-1563.
- Faiss, R., Girard, O., e Millet, G. P. (2013). Advancing hypoxic training in team sports: from intermittent hypoxic training to repeated sprint training in hypoxia. *Br J Sports Med*, 47 Suppl 1, i45-50.
- Faiss, R., Pialoux, V., Sartori, C., Faes, C., Deriaz, O., e Millet, G. P. (2013). Ventilation, oxidative stress, and nitric oxide in hypobaric versus normobaric hypoxia. *Med Sci Sports Exerc*, 45(2), 253-260.
- Faiss, R., Willis, S., Born, D. P., Sperlich, B., Vesin, J. M., Holmberg, H. C., e Millet, G. P. (2014). Repeated Double-Poling Sprint Training in Hypoxia by Competitive Cross-country Skiers. *Med Sci Sports Exerc*.
- Faiss, R., Willis, S., Born, D. P., Sperlich, B., Vesin, J. M., Holmberg, H. C., e Millet, G. P. (2015). Repeated double-poling sprint training in hypoxia by competitive cross-country skiers. *Med Sci Sports Exerc*, 47(4), 809-817.
- Faulkner, J. A., Daniels, J. T., e Balke, B. (1967). Effects of training at moderate altitude on physical performance capacity. *J Appl Physiol*, 23(1), 85-89.
- Favret, F., Henderson, K. K., Clancy, R. L., Richalet, J. P., e Gonzalez, N. C. (2001). Exercise training alters the effect of chronic hypoxia on myocardial adrenergic and muscarinic receptor number. *J Appl Physiol* (1985), 91(3), 1283-1288.
- Favret, F., Henderson, K. K., Richalet, J. P., e Gonzalez, N. C. (2003). Effects of exercise training on acclimatization to hypoxia: systemic O<sub>2</sub> transport during maximal exercise. *J Appl Physiol* (1985), 95(4), 1531-1541.
- Favret, F., e Richalet, J. P. (2007). Exercise and hypoxia: the role of the autonomic nervous system. *Respir Physiol Neurobiol*, 158(2-3), 280-286.
- Favret, F., Richalet, J. P., Henderson, K. K., Germack, R., e Gonzalez, N. C. (2001). Myocardial adrenergic and cholinergic receptor function in hypoxia: correlation with O<sub>2</sub> transport in exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 280(3), R730-738.
- Fawcner, S., e Armstrong, N. (2003). Oxygen uptake kinetic response to exercise in children. *Sports Med*, 33(9), 651-669.
- Ferrari, M., Muthalib, M., e Quaresima, V. (2011). The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology: recent developments. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 369(1955), 4577-4590.
- Ferreira, L. F., Lutjemeier, B. J., Townsend, D. K., e Barstow, T. J. (2005). Dynamics of skeletal muscle oxygenation during sequential bouts of moderate exercise. *Exp Physiol*, 90(3), 393-401.
- Ferreira, M. T., Messias, M., e Vanderlei, L. C. M. (2010). Caracterização do Comportamento Caótico da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) em Jovens Saudáveis. *Tend. Mat. Apl. Comput.*, 11(2), 141-150.
- Ferretti, G. (2014). Maximal oxygen consumption in healthy humans: theories and facts. *Eur J Appl Physiol*, 114(10), 2007-2036.
- Ferretti, G., Kayser, B., Schena, F., Turner, D. L., e Hoppeler, H. (1992). Regulation of perfusive O<sub>2</sub> transport during exercise in humans: effects of changes in haemoglobin concentration. *J Physiol*, 455, 679-688.
- Ferretti, G., Moia, C., Thomet, J. M., e Kayser, B. (1997). The decrease of maximal oxygen consumption during hypoxia in man: a mirror image of the oxygen equilibrium curve. *J Physiol*, 498 ( Pt 1), 231-237.
- Finch, C. A., e Lenfant, C. (1972). Oxygen transport in man. *N Engl J Med*, 286(8), 407-415.

- Fishman, A. P., Fritts, H. W., Jr., e Cournand, A. (1960). Effects of acute hypoxia and exercise on the pulmonary circulation. *Circulation*, 22, 204-215.
- Foster, G. E., Brugniaux, J. V., Pialoux, V., Duggan, C. T., Hanly, P. J., Ahmed, S. B., e Poulin, M. J. (2009). Cardiovascular and cerebrovascular responses to acute hypoxia following exposure to intermittent hypoxia in healthy humans. *J Physiol*, 587(Pt 13), 3287-3299.
- Foster, G. E., McKenzie, D. C., Milsom, W. K., e Sheel, A. W. (2005). Effects of two protocols of intermittent hypoxia on human ventilatory, cardiovascular and cerebral responses to hypoxia. *J Physiol*, 567(Pt 2), 689-699.
- Friedmann, B., Frese, F., Menold, E., e Bartsch, P. (2007). Effects of acute moderate hypoxia on anaerobic capacity in endurance-trained runners. *Eur J Appl Physiol*, 101(1), 67-73.
- Friedmann, B., Frese, F., Menold, E., Kauper, F., Jost, J., e Bartsch, P. (2005). Individual variation in the erythropoietic response to altitude training in elite junior swimmers. *Br J Sports Med*, 39(3), 148-153.
- Fukuda, T., Maegawa, T., Matsumoto, A., Komatsu, Y., Nakajima, T., Nagai, R., e Kawahara, T. (2010). Effects of acute hypoxia at moderate altitude on stroke volume and cardiac output during exercise. *Int Heart J*, 51(3), 170-175.
- Fukuoka, Y., Endo, M., Oishi, Y., e Ikegami, H. (2003). Chemoreflex drive and the dynamics of ventilation and gas exchange during exercise at hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med*, 168(9), 1115-1122.
- Fukuoka, Y., Poole, D. C., Barstow, T. J., Kondo, N., Nishiwaki, M., Okushima, D., e Koga, S. (2015). Reduction of VO<sub>2</sub> slow component by priming exercise: novel mechanistic insights from time-resolved near-infrared spectroscopy. *Physiol Rep*, 3(6).
- Fulco, C. S., Beidleman, B. A., e Muza, S. R. (2013). Effectiveness of preacclimatization strategies for high-altitude exposure. *Exerc Sport Sci Rev*, 41(1), 55-63.
- Fulco, C. S., e Cymerman, A. (1988). Human performance and acute hypoxia. In K. B. Pandolf, M. N. Sawka e R. Gonzalez (Eds.), *Human Performance Physiology and Environmental Physiology at Terrestrial Extremes* (pp. 467-496). Indianapolis: Benchmark Press (now Traverse City, Mich: Cooper Publishing Group).
- Furlan, R., Porta, A., Costa, F., Tank, J., Baker, L., Schiavi, R., Robertson, D., Malliani, A., e Mosqueda-Garcia, R. (2000). Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation*, 101(8), 886-892.
- Gallagher, C. A., Willems, M. E., Lewis, M. P., e Myers, S. D. (2014). Effect of acute normobaric hypoxia on the ventilatory threshold. *Eur J Appl Physiol*, 114(8), 1555-1562.
- Galvin, H. M., Cooke, K., Sumners, D. P., Mileva, K. N., e Bowtell, J. L. (2013). Repeated sprint training in normobaric hypoxia. *Br J Sports Med*, 47 Suppl 1, i74-79.
- Ganong, W. (Ed.). (1999). *Fisiologia Médica* (19 ed.). Rio de Janeiro: McGraw-Hill.
- Garrett, R., e Grisham, Charles M. (2010). *Biochemistry* (4th ed.). Belmont, CA: Brooks/Cole, Cengage Learning.
- Garvey, C., Tiep, B., Carter, R., Barnett, M., Hart, M., e Casaburi, R. (2012). Severe exercise-induced hypoxemia. *Respir Care*, 57(7), 1154-1160.
- Garvican, L. A., Martin, D. T., Clark, S. A., Schmidt, W. F., e Gore, C. J. (2007). Variability of erythropoietin response to sleeping at simulated altitude: a cycling case study. *Int J Sports Physiol Perform*, 2(3), 327-331.

- Gaston, A. F., Durand, F., Roca, E., Doucende, G., Hapkova, I., e Subirats, E. (2016). Exercise-Induced Hypoxaemia Developed at Sea-Level Influences Responses to Exercise at Moderate Altitude. *PLoS One*, 11(9), e0161819.
- Gaston, A. F., Hapkova, I., e Durand, F. (2015). Exercise induced hypoxemia at moderate altitude: comparison between running and roller skiing field test in young elite biathletes. *J Sports Med Phys Fitness*, 55(9), 865-871.
- Gausche, M., Marmon, T., Lamara, N., e Whipp, B. J. (1989). Pulmonary O<sub>2</sub> uptake kinetics in humans are speeded by a bout of prior exercise above, but not below, the lactate threshold. *J Physiol*, 417(1).
- Gavin, T. P., Derchak, P. A., e Stager, J. M. (1998). Ventilation's role in the decline in VO<sub>2</sub>max and SaO<sub>2</sub> in acute hypoxic exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 30(2), 195-199.
- Geiser, J., Vogt, M., Billeter, R., Zuleger, C., Belforti, F., e Hoppeler, H. (2001). Training high--living low: changes of aerobic performance and muscle structure with training at simulated altitude. *Int J Sports Med*, 22(8), 579-585.
- Gerbino, A., Ward, S. A., e Whipp, B. J. (1996). Effects of prior exercise on pulmonary gas-exchange kinetics during high-intensity exercise in humans. *J Appl Physiol* (1985), 80(1), 99-107.
- Girard, O., e Racinais, S. (2014). Combining heat stress and moderate hypoxia reduces cycling time to exhaustion without modifying neuromuscular fatigue characteristics. *Eur J Appl Physiol*, 114(7), 1521-1532.
- Golanov, E. V., e Reis, D. J. (1996). Contribution of oxygen-sensitive neurons of the rostral ventrolateral medulla to hypoxic cerebral vasodilatation in the rat. *J Physiol*, 495 ( Pt 1), 201-216.
- Goldberger, J. J., Kim, Y. H., Ahmed, M. W., e Kadish, A. H. (1996). Effect of graded increases in parasympathetic tone on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 7(7), 594-602.
- Goldsmith, C. H., Boers, M., Bombardier, C., e Tugwell, P. (1993). Criteria for clinically important changes in outcomes: development, scoring and evaluation of rheumatoid arthritis patient and trial profiles. OMERACT Committee. *J Rheumatol*, 20(3), 561-565.
- Gonzalez-Alonso, J., e Calbet, J. A. (2003). Reductions in systemic and skeletal muscle blood flow and oxygen delivery limit maximal aerobic capacity in humans. *Circulation*, 107(6), 824-830.
- Gore, C. J., Hahn, A. G., Scroop, G. C., Watson, D. B., Norton, K. I., Wood, R. J., Campbell, D. P., e Emonson, D. L. (1996). Increased arterial desaturation in trained cyclists during maximal exercise at 580 m altitude. *J Appl Physiol* (1985), 80(6), 2204-2210.
- Gough, C. E., Saunders, P. U., Fowlie, J., Savage, B., Pyne, D. B., Anson, J. M., Wachsmuth, N., Prommer, N., e Gore, C. J. (2012). Influence of altitude training modality on performance and total haemoglobin mass in elite swimmers. *Eur J Appl Physiol*, 112(9), 3275-3285.
- Grassi, B., Poole, D. C., Richardson, R. S., Knight, D. R., Erickson, B. K., e Wagner, P. D. (1996). Muscle O<sub>2</sub> uptake kinetics in humans: implications for metabolic control. *J Appl Physiol* (1985), 80(3), 988-998.
- Grassi, B., Quaresima, V., Marconi, C., Ferrari, M., e Cerretelli, P. (1999). Blood lactate accumulation and muscle deoxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol* (1985), 87(1), 348-355.
- Grassi, B., Rossiter, H. B., Hogan, M. C., Howlett, R. A., Harris, J. E., Goodwin, M. L., Dobson, J. L., e Gladden, L. B. (2011). Faster O<sub>2</sub> uptake kinetics in canine

- skeletal muscle in situ after acute creatine kinase inhibition. *J Physiol*, 589(Pt 1), 221-233.
- Grataloup, O., Busso, T., Castells, J., Denis, C., e Benoit, H. (2007). Evidence of decrease in peak heart rate in acute hypoxia: effect of exercise-induced arterial hypoxemia. *Int J Sports Med*, 28(3), 181-185.
- Gravelle, B. M., Murias, J. M., Spencer, M. D., Paterson, D. H., e Kowalchuk, J. M. (2012). Adjustments of pulmonary O<sub>2</sub> uptake and muscle deoxygenation during ramp incremental exercise and constant-load moderate-intensity exercise in young and older adults. *J Appl Physiol* (1985), 113(9), 1466-1475.
- Gregoire, J., Tuck, S., Yamamoto, Y., e Hughson, R. L. (1996). Heart rate variability at rest and exercise: influence of age, gender, and physical training. *Can J Appl Physiol*, 21(6), 455-470.
- Griffin, H. S., Pugh, K., Kumar, P., e Balanos, G. M. (2012). Long-term facilitation of ventilation following acute continuous hypoxia in awake humans during sustained hypercapnia. *J Physiol*, 590(20), 5151-5165.
- Guenette, J. A., Diep, T. T., Koehle, M. S., Foster, G. E., Richards, J. C., e Sheel, A. W. (2004). Acute hypoxic ventilatory response and exercise-induced arterial hypoxemia in men and women. *Respir Physiol Neurobiol*, 143(1), 37-48.
- Guerra, M., Falcão, M., e Moreira, A. (2001). Regulação da respiração, from <http://www.uff.br/WebQuest/downloads/RegResp.pdf>
- Haditsch, B., Roessler, A., Krisper, P., Frisch, H., Hinghofer-Szalkay, H. G., e Goswami, N. (2015). Volume regulation and renal function at high altitude across gender. *PLoS One*, 10(3), e0118730.
- Hagberg, J. M., e Coyle, E. F. (1983). Physiological determinants of endurance performance as studied in competitive racewalkers. *Med Sci Sports Exerc*, 15(4), 287-289.
- Hagobian, T. A., Jacobs, K. A., Subudhi, A. W., Fattor, J. A., Rock, P. B., Muza, S. R., Fulco, C. S., Braun, B., Grediagin, A., Mazzeo, R. S., Cymerman, A., e Friedlander, A. L. (2006). Cytokine responses at high altitude: effects of exercise and antioxidants at 4300 m. *Med Sci Sports Exerc*, 38(2), 276-285.
- Hamaoka, T. (2013). Muscle Oxygenation Monitoring Using Near-infrared Spectroscopy. *J Phys Fitness Sports Med*, 2(2), 203-207.
- Hamlin, M., Draper, N., e Hellemans, J. (2013). Real and simulated altitude training and performance. In Nick Draper and Yaso Kathiravel Michael Hamlin (Ed.), *Current Issues in Sports and Exercise Medicine* (pp. 238): InTech.
- Hamlin, M. J., Hopkins, W. G., e Hollings, S. C. (2015). Effects of altitude on performance of elite track-and-field athletes. *Int J Sports Physiol Perform*, 10(7), 881-887.
- Hamlin, M., Manimmanakorn, A., Sandercock, G. R., Ross, J., Creasy, R., e Hellemans, J. (2011). Heart Rate Variability in Responders and Non-Responders to Live-Moderate, Train-Low Altitude Training. *World Academy of Science, Engineering and Technology*, 77, 936-940.
- Hammond, M. D., Gale, G. E., Kapitan, K. S., Ries, A., e Wagner, P. D. (1986). Pulmonary gas exchange in humans during normobaric hypoxic exercise. *J Appl Physiol* (1985), 61(5), 1749-1757.
- Harms, C. A., McClaran, S. R., Nিকেle, G. A., Pegelow, D. F., Nelson, W. B., e Dempsey, J. A. (1998). Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy young women. *J Physiol*, 507 ( Pt 2), 619-628.
- Harms, C. A., McClaran, S. R., Nিকেle, G. A., Pegelow, D. F., Nelson, W. B., e Dempsey, J. A. (2000). Effect of exercise-induced arterial O<sub>2</sub> desaturation on VO<sub>2</sub>max in women. *Med Sci Sports Exerc*, 32(6), 1101-1108.

- Harms, C. A., e Stager, J. M. (1995). Low chemoresponsiveness and inadequate hyperventilation contribute to exercise-induced hypoxemia. *J Appl Physiol* (1985), 79(2), 575-580.
- Haseler, L. J., Hogan, M. C., e Richardson, R. S. (1999). Skeletal muscle phosphocreatine recovery in exercise-trained humans is dependent on O<sub>2</sub> availability. *J Appl Physiol* (1985), 86(6), 2013-2018.
- Haseler, L. J., Kindig, C. A., Richardson, R. S., e Hogan, M. C. (2004). The role of oxygen in determining phosphocreatine onset kinetics in exercising humans. *J Physiol*, 558(Pt 3), 985-992.
- Haseler, L. J., Richardson, R. S., Videen, J. S., e Hogan, M. C. (1998). Phosphocreatine hydrolysis during submaximal exercise: the effect of FIO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* (1985), 85(4), 1457-1463.
- Heinicke, K., Heinicke, I., Schmidt, W., e Wolfarth, B. (2005). A three-week traditional altitude training increases hemoglobin mass and red cell volume in elite biathlon athletes. *Int J Sports Med*, 26(5), 350-355.
- Hendriksen, I. J., e Meeuwsen, T. (2003). The effect of intermittent training in hypobaric hypoxia on sea-level exercise: a cross-over study in humans. *Eur J Appl Physiol*, 88(4-5), 396-403.
- Heubert, R. A., Quaresima, V., Laffite, L. P., Koralsztejn, J. P., e Billat, V. L. (2005). Acute moderate hypoxia affects the oxygen desaturation and the performance but not the oxygen uptake response. *Int J Sports Med*, 26(7), 542-551.
- Higgins, J. P. (2002). Nonlinear systems in medicine. *Yale J Biol Med*, 75(5-6), 247-260.
- Hildebrandt, W., Ottenbacher, A., Schuster, M., Swenson, E. R., e Bartsch, P. (2000). Diuretic effect of hypoxia, hypocapnia, and hyperpnea in humans: relation to hormones and O<sub>2</sub> chemosensitivity. *J Appl Physiol* (1985), 88(2), 599-610.
- Hill, A. V. & Lupton H. (1923). Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. *Q J Med*, 16, 135-171.
- Hinckson, E. A., Hopkins, W. G., Edwards, J. S., Pfitzinger, P., e Hellemans, J. (2005). Sea-level performance in runners using altitude tents: a field study. *J Sci Med Sport*, 8(4), 451-457.
- Holmberg, H. C., e Calbet, J. A. (2007). Insufficient ventilation as a cause of impaired pulmonary gas exchange during submaximal exercise. *Respir Physiol Neurobiol*, 157(2-3), 348-359.
- Hopker, J., Jobson, S., Carter, H., e Passfield, L. (2010). Cycling efficiency in trained male and female competitive cyclists. *J Sports Sci Med*, 9(2), 332-337.
- Hopkins, S. R., Bogaard, H. J., Niizeki, K., Yamaya, Y., Ziegler, M. G., e Wagner, P. D. (2003). Beta-adrenergic or parasympathetic inhibition, heart rate and cardiac output during normoxic and acute hypoxic exercise in humans. *J Physiol*, 550(Pt 2), 605-616.
- Hopkins, S. R., e McKenzie, D. C. (1989). Hypoxic ventilatory response and arterial desaturation during heavy work. *J Appl Physiol* (1985), 67(3), 1119-1124.
- Hopkins, W. G. (2000). Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med*, 30(1), 1-15.
- Hopkins, W. G., Marshall, S. W., Batterham, A. M., e Hanin, J. (2009). Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Med Sci Sports Exerc*, 41(1), 3-13.
- Hoppeler, H., e Vogt, M. (2001). Hypoxia training for sea-level performance. Training high-living low. *Adv Exp Med Biol*, 502, 61-73.
- Hoppeler, H., e Weibel, E. R. (1998). Limits for oxygen and substrate transport in mammals. *J Exp Biol*, 201(Pt 8), 1051-1064.



- Hoppeler, H., e Weibel, E. R. (2000). Structural and functional limits for oxygen supply to muscle. *Acta Physiol Scand*, 168(4), 445-456.
- Horswill, C. A., Costill, D. L., Fink, W. J., Flynn, M. G., Kirwan, J. P., Mitchell, J. B., e Houmard, J. A. (1988). Influence of sodium bicarbonate on sprint performance: relationship to dosage. *Med Sci Sports Exerc*, 20(6), 566-569.
- Hoshi, R. A., Pastre, C. M., Vanderlei, L. C., e Godoy, M. F. (2013). Poincare plot indexes of heart rate variability: relationships with other nonlinear variables. *Auton Neurosci*, 177(2), 271-274.
- Howley, E. T., Bassett, D. R., Jr., e Welch, H. G. (1995). Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc*, 27(9), 1292-1301.
- Hsu, C. H., Tsai, M. Y., Huang, G. S., Lin, T. C., Chen, K. P., Ho, S. T., Shyu, L. Y., e Li, C. Y. (2012). Poincare plot indexes of heart rate variability detect dynamic autonomic modulation during general anesthesia induction. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 50(1), 12-18.
- Hughson, R. L., e Kowalchuk, J. M. (1995). Kinetics of oxygen uptake for submaximal exercise in hyperoxia, normoxia, and hypoxia. *Can J Appl Physiol*, 20(2), 198-210.
- Hughson, R. L., Shoemaker, J. K., Tschakovsky, M. E., e Kowalchuk, J. M. (1996). Dependence of muscle VO<sub>2</sub> on blood flow dynamics at onset of forearm exercise. *J Appl Physiol*, 81(4), 1619-1626.
- Hughson, R. L., Yamamoto, Y., McCullough, R. E., Sutton, J. R., e Reeves, J. T. (1994). Sympathetic and parasympathetic indicators of heart rate control at altitude studied by spectral analysis. *J Appl Physiol* (1985), 77(6), 2537-2542.
- Huikuri, H. V., Seppanen, T., Koistinen, M. J., Airaksinen, J., Ikaheimo, M. J., Castellanos, A., e Myerburg, R. J. (1996). Abnormalities in beat-to-beat dynamics of heart rate before the spontaneous onset of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*, 93(10), 1836-1844.
- Humberstone-Gough, C. E., Saunders, P. U., Bonetti, D. L., Stephens, S., Bullock, N., Anson, J. M., e Gore, C. J. (2013). Comparison of live high: train low altitude and intermittent hypoxic exposure. *J Sports Sci Med*, 12(3), 394-401.
- Hunt, B. E., Tamisier, R., Gilmartin, G. S., Curley, M., Anand, A., e Weiss, J. W. (2008). Baroreflex responsiveness during ventilatory acclimatization in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 295(4), H1794-1801.
- Impellizzeri, F. M., Rampinini, E., Castagna, C., Bishop, D., Ferrari Bravo, D., Tibaudi, A., e Wisloff, U. (2008). Validity of a repeated-sprint test for football. *Int J Sports Med*, 29(11), 899-905.
- Ingjer, F., e Myhre, K. (1992). Physiological effects of altitude training on elite male cross-country skiers. *J Sports Sci*, 10(1), 37-47.
- Irlbeck, M., Iwai, T., Lerner, T., e Zimmer, H. G. (1997). Effects of angiotensin II receptor blockade on hypoxia-induced right ventricular hypertrophy in rats. *J Mol Cell Cardiol*, 29(11), 2931-2939.
- Jelkmann, W., e Hellwig-Burgel, T. (2001). Biology of erythropoietin. *Adv Exp Med Biol*, 502, 169-187.
- Jensen, J., Ruge, T., Lai, Y. C., Svensson, M. K., e Eriksson, J. W. (2011). Effects of adrenaline on whole-body glucose metabolism and insulin-mediated regulation of glycogen synthase and PKB phosphorylation in human skeletal muscle. *Metabolism*, 60(2), 215-226.
- Jobson, S., Hopker, J., e Passfield, L. (2012). Gross efficiency and cycling performance: a brief review. *J Sci Cycling*, Vol. 1(1), 3-8.

- Jones, A. M., Berger, N. J., Wilkerson, D. P., e Roberts, C. L. (2006). Effects of "priming" exercise on pulmonary O<sub>2</sub> uptake and muscle deoxygenation kinetics during heavy-intensity cycle exercise in the supine and upright positions. *J Appl Physiol* (1985), 101(5), 1432-1441.
- Jones, A. M., e Burnley, M. (2009). Oxygen uptake kinetics: an underappreciated determinant of exercise performance. *Int J Sports Physiol Perform*, 4(4), 524-532.
- Jones, A. M., Grassi, B., Christensen, P. M., Krstrup, P., Bangsbo, J., e Poole, D. C. (2011). Slow component of VO<sub>2</sub> kinetics: mechanistic bases and practical applications. *Med Sci Sports Exerc*, 43(11), 2046-2062.
- Jones, A. M., Krstrup, P., Wilkerson, D. P., Berger, N. J., Calbet, J. A., e Bangsbo, J. (2012). Influence of exercise intensity on skeletal muscle blood flow, O<sub>2</sub> extraction and O<sub>2</sub> uptake on-kinetics. *J Physiol*, 590(Pt 17), 4363-4376.
- Jones, A. M., e Poole, D. C. (Eds.). (2005). *Oxygen uptake kinetics in sport, exercise and medicine* (First edition ed.). New York: Taylor & Francis.
- Jones, A. M., Wilkerson, D. P., Burnley, M., e Koppo, K. (2003). Prior heavy exercise enhances performance during subsequent perimaximal exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 35(12), 2085-2092.
- Jonk, A. M., van den Berg, I. P., Olfert, I. M., Wray, D. W., Arai, T., Hopkins, S. R., e Wagner, P. D. (2007). Effect of acetazolamide on pulmonary and muscle gas exchange during normoxic and hypoxic exercise. *J Physiol*, 579(Pt 3), 909-921.
- Joyner, M. J., e Coyle, E. F. (2008). Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J Physiol*, 586(1), 35-44.
- Julian, R. J. (2007). The response of the heart and pulmonary arteries to hypoxia, pressure, and volume. A short review. *Poult Sci*, 86(5), 1006-1011.
- Kacin, A., Golja, P., Eiken, O., Tipton, M. J., e Mekjavic, I. B. (2007). The influence of acute and 23 days of intermittent hypoxic exposures on the exercise-induced forehead sweating response. *Eur J Appl Physiol*, 99(5), 557-566.
- Kamen, P. W., Krum, H., e Tonkin, A. M. (1996). Poincare plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clin Sci (Lond)*, 91(2), 201-208.
- Kamimori, G. H., Ryan, E. J., Otterstetter, R., Barkley, J. E., Glickman, E. L., e Davis, H. Q. (2009). Catecholamine levels in hypoxia-induced acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med*, 80(4), 376-380.
- Kapus, J., Usaj, A., e Kapus, V. (2010). Some metabolic responses to reduced breathing frequency during constant load exercise. *Med Sport*, 14(1), 13-18.
- Karmakar, C. K., Gubbi, J., Khandoker, A. H., e Palaniswami, M. (2010). Analyzing temporal variability of standard descriptors of Poincare plots. *J Electrocardiol*, 43(6), 719-724.
- Katayama, K., Goto, K., Ishida, K., e Ogita, F. (2010). Substrate utilization during exercise and recovery at moderate altitude. *Metabolism*, 59(7), 959-966.
- Katayama, K., Ishida, K., Iwamoto, E., Iemitsu, M., Koike, T., e Saito, M. (2011). Hypoxia augments muscle sympathetic neural response to leg cycling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 301(2), R456-464.
- Katayama, K., Matsuo, H., Ishida, K., Mori, S., e Miyamura, M. (2003). Intermittent hypoxia improves endurance performance and submaximal exercise efficiency. *High Alt Med Biol*, 4(3), 291-304.
- Katayama, K., Sato, Y., Morotome, Y., Shima, N., Ishida, K., Mori, S., e Miyamura, M. (2000). Cardiovascular response to hypoxia after endurance training at altitude and sea level and after detraining. *J Appl Physiol* (1985), 88(4), 1221-1227.

- Kawaguchi, K., Tabusadani, M., Sekikawa, K., Hayashi, Y., e Onari, K. (2001). Do the kinetics of peripheral muscle oxygenation reflect systemic oxygen intake? *Eur J Appl Physiol*, 84(1-2), 158-161.
- Kayser, B. (1996). Lactate during exercise at high altitude. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 74(3), 195-205.
- Kemp, G. (2005). Kinetics of muscle oxygen use, oxygen content, and blood flow during exercise. *J Appl Physiol* (1985), 99(6), 2463-2468; author reply 2468-2469.
- Kemps, H. M., De Vries, W. R., Hoogeveen, A. R., Zonderland, M. L., Thijssen, E. J., e Schep, G. (2007). Reproducibility of onset and recovery oxygen uptake kinetics in moderately impaired patients with chronic heart failure. *Eur J Appl Physiol*, 100(1), 45-52.
- Kime, R., Fujioka, M., Osawa, T., Takagi, S., Niwayama, M., Kaneko, Y., Osada, T., Murase, N., e Katsumura, T. (2013). Which is the best indicator of muscle oxygen extraction during exercise using NIRS?: Evidence that HHb is not the candidate. *Adv Exp Med Biol*, 789, 163-169.
- Kjaergaard, J., Snyder, E. M., Hassager, C., Olson, T. P., Oh, J. K., e Johnson, B. D. (2006). The effect of 18 h of simulated high altitude on left ventricular function. *Eur J Appl Physiol*, 98(4), 411-418.
- Koike, A., Yajima, T., Adachi, H., Shimizu, N., Kano, H., Sugimoto, K., Niwa, A., Marumo, F., e Hiroe, M. (1995). Evaluation of exercise capacity using submaximal exercise at a constant work rate in patients with cardiovascular disease. *Circulation*, 91(6), 1719-1724.
- Koller, E. A., Drechsel, S., Hess, T., Macherel, P., e Boutellier, U. (1988). Effects of atropine and propranolol on the respiratory, circulatory, and ECG responses to high altitude in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 57(2), 163-172.
- Kon, M., Ohiwa, N., Honda, A., Matsubayashi, T., Ikeda, T., Akimoto, T., Suzuki, Y., Hirano, Y., e Russell, A. P. (2015). Effects of systemic hypoxia on human muscular adaptations to resistance exercise training. *Physiol Rep*, 3(1).
- Koppo, K., e Bouckaert, J. (2002). The decrease in VO<sub>2</sub> slow component induced by prior exercise does not affect the time to exhaustion. *Int J Sports Med*, 23(4), 262-267.
- Krivoshchekov, S. G., Divert, G. M., e Divert, V. E. (2002). [Effect of short-term intermittent normobaric hypoxia on the regulation of external respiration in humans]. *Fiziol Cheloveka*, 28(6), 45-51.
- Krivoshchekov, S. G., Divert, G. M., e Divert, V. E. (2006). [Individual characteristics of external respiration during intermittent normobaric hypoxia]. *Fiziol Cheloveka*, 32(3), 62-69.
- Lador, F., Tam, E., Adami, A., Kenfack, M. A., Bringard, A., Cautero, M., Moia, C., Morel, D. R., Capelli, C., e Ferretti, G. (2013). Cardiac output, O<sub>2</sub> delivery and VO<sub>2</sub> kinetics during step exercise in acute normobaric hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol*, 186(2), 206-213.
- Lai, N., Zhou, H., Saidel, G. M., Wolf, M., McCully, K., Gladden, L. B., e Cabrera, M. E. (2009). Modeling oxygenation in venous blood and skeletal muscle in response to exercise using near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* (1985), 106(6), 1858-1874.
- Lamarra, N., Whipp, B. J., Ward, S. A., e Wasserman, K. (1987). Effect of interbreath fluctuations on characterizing exercise gas exchange kinetics. *J Appl Physiol* (1985), 62(5), 2003-2012.

- Laursen, P. B., Rhodes, E. C., Langill, R. H., Taunton, J. E., e McKenzie, D. C. (2005). Exercise-induced arterial hypoxemia is not different during cycling and running in triathletes. *Scand J Med Sci Sports*, 15(2), 113-117.
- Laursen, P. B., Tsang, G. C., Smith, G. J., van Velzen, M. V., Ignatova, B. B., Sprules, E. B., Chu, K. S., Coutts, K. D., e McKenzie, D. C. (2002). Incidence of exercise-induced arterial hypoxemia in prepubescent females. *Pediatr Pulmonol*, 34(1), 37-41.
- Lee, C., Cordain, L., Sockler, J., e Tucker, A. (1990). Metabolic consequences of reduced frequency breathing during submaximal exercise at moderate altitude. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 61(3-4), 289-293.
- Leuenberger, U. A., Hogeman, C. S., Quraishi, S. A., Linton-Frazier, L., e Gray, K. S. (2007). Short-term intermittent hypoxia enhances sympathetic responses to continuous hypoxia in humans. *J Appl Physiol* (1985), 103(3), 835-842.
- Levine, B. D. (2002). Intermittent hypoxic training: fact and fancy. *High Alt Med Biol*, 3(2), 177-193.
- Levine, B. D. (2008). .VO<sub>2</sub>max: what do we know, and what do we still need to know? *J Physiol*, 586(1), 25-34.
- Levine, B. D., Friedman, D. B., Engfred, K., Hanel, B., Kjaer, M., Clifford, P. S., e Secher, N. H. (1992). The effect of normoxic or hypobaric hypoxic endurance training on the hypoxic ventilatory response. *Med Sci Sports Exerc*, 24(7), 769-775.
- Levine, B. D., e Stray-Gundersen, J. (1997). "Living high-training low": effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *J Appl Physiol* (1985), 83(1), 102-112.
- Levine, B. D., White, D. A., e Fels, A. O. (1988). An abnormal chest radiograph in a patient with recurring high altitude pulmonary edema. *Chest*, 94(3), 627-628.
- Li, X., Hu, Y., Li, W., Tian, Z., Zhang, L., Lin, X., e Su, P. (2004). Effect of intermittent hypoxia training on haematological indices and aerobic performance. *Journal of Exercise Science and Fitness*, 2(1), 47-50.
- Liaw, L. J., Hsieh, C. L., Lo, S. K., Chen, H. M., Lee, S., e Lin, J. H. (2008). The relative and absolute reliability of two balance performance measures in chronic stroke patients. *Disabil Rehabil*, 30(9), 656-661.
- Linnarsson, D. (1974). Dynamics of pulmonary gas exchange and heart rate changes at start and end of exercise. *Acta Physiol Scand Suppl*, 415, 1-68.
- Lippl, F. J., Neubauer, S., Schipfer, S., Lichter, N., Tufman, A., Otto, B., e Fischer, R. (2010). Hypobaric hypoxia causes body weight reduction in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*, 18(4), 675-681.
- Liu, Y., Steinacker, J. M., Dehnert, C., Menold, E., Baur, S., Lormes, W., e Lehmann, M. (1998). Effect of "living high-training low" on the cardiac functions at sea level. *Int J Sports Med*, 19(6), 380-384.
- Loeppky, J. A., Icenogle, M., Scotto, P., Robergs, R., Hinghofer-Szalkay, H., e Roach, R. C. (1997). Ventilation during simulated altitude, normobaric hypoxia and normoxic hypobaria. *Respir Physiol*, 107(3), 231-239.
- Lopes, P., e White, J. (2006). Heart rate variability: Meseasurements methods and pratical applications. In Peter J. Maud e Carl Foster (Eds.), *Physiological assessment of human fitness* (2nd ed., pp. viii, 319 p.). Champaign, IL: Human Kinetics.
- Losnegard, T., Myklebust, H., Spencer, M., e Hallen, J. (2013). Seasonal variations in VO<sub>2</sub>max, O<sub>2</sub>-cost, O<sub>2</sub>-deficit, and performance in elite cross-country skiers. *J Strength Cond Res*, 27(7), 1780-1790.

- Lou, B. S., Wu, P. S., Liu, Y., e Wang, J. S. (2014). Effects of acute systematic hypoxia on human urinary metabolites using LC-MS-based metabolomics. *High Alt Med Biol*, 15(2), 192-202.
- Lucia, A., Hoyos, J., Perez, M., Santalla, A., e Chicharro, J. L. (2002). Inverse relationship between VO<sub>2</sub>max and economy/efficiency in world-class cyclists. *Med Sci Sports Exerc*, 34(12), 2079-2084.
- Lundby, C., Pilegaard, H., Andersen, J. L., van Hall, G., Sander, M., e Calbet, J. A. (2004). Acclimatization to 4100 m does not change capillary density or mRNA expression of potential angiogenesis regulatory factors in human skeletal muscle. *J Exp Biol*, 207(Pt 22), 3865-3871.
- Ludbrook, J. (1997). Comparing methods of measurements. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 24(2), 193-203.
- Lusina, S. J., Kennedy, P. M., Inglis, J. T., McKenzie, D. C., Ayas, N. T., e Sheel, A. W. (2006). Long-term intermittent hypoxia increases sympathetic activity and chemosensitivity during acute hypoxia in humans. *J Physiol*, 575(Pt 3), 961-970.
- MacDonald, M. J., Tarnopolsky, M. A., e Hughson, R. L. (2000). Effect of hyperoxia and hypoxia on leg blood flow and pulmonary and leg oxygen uptake at the onset of kicking exercise. *Can J Physiol Pharmacol*, 78(1), 67-74.
- Mackenzie, R. W., Watt, P. W., e Maxwell, N. S. (2008). Acute normobaric hypoxia stimulates erythropoietin release. *High Alt Med Biol*, 9(1), 28-37.
- Magalhaes, J., Ascensao, A., Soares, J. M., Ferreira, R., Neuparth, M. J., Marques, F., e Duarte, J. A. (2005). Acute and severe hypobaric hypoxia increases oxidative stress and impairs mitochondrial function in mouse skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985), 99(4), 1247-1253.
- Mahamed, S., Cunningham, D. A., e Duffin, J. (2003). Changes in respiratory control after three hours of isocapnic hypoxia in humans. *J Physiol*, 547(Pt 1), 271-281.
- Mairbaur, H. (2013). Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Front Physiol*, 4, 332.
- Mairer, K., Wille, M., Grander, W., e Bartscher, M. (2013). Effects of exercise and hypoxia on heart rate variability and acute mountain sickness. *Int J Sports Med*, 34(8), 700-706.
- Malliani, A. (2001). [Neural control of the circulation in normal and pathologic conditions]. *Ital Heart J Suppl*, 2(5), 445-449.
- Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., e Cerutti, S. (1991). Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, 84(2), 482-492.
- Maroco, J. (Ed.). (2007). *Análise Estatística com Utilização do SPSS* (2ª Edição ed.). Lisboa: Edições Sílabo.
- Marshall, H. C., Hamlin, M. J., Hellemans, J., Murrell, C., Beattie, N., Hellemans, I., Perry, T., Burns, A., e Ainslie, P. N. (2008). Effects of intermittent hypoxia on SaO<sub>2</sub>, cerebral and muscle oxygenation during maximal exercise in athletes with exercise-induced hypoxemia. *Eur J Appl Physiol*, 104(2), 383-393.
- Marshall, J. M. (1994). Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. *Physiol Rev*, 74(3), 543-594.
- Marshall, J. M. (1998). Chemoreceptors and cardiovascular control in acute and chronic systemic hypoxia. *Braz J Med Biol Res*, 31(7), 863-888.
- Martin, D., e O'Kroy, J. (1993). Effects of acute hypoxia on the VO<sub>2</sub> max of trained and untrained subjects. *J Sports Sci*, 11(1), 37-42.
- Martin, Lawrence. (1999). *All you really need to know to interpret arterial blood gases* (2nd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

- Mateika, J. H., e Sandhu, K. S. (2011). Experimental protocols and preparations to study respiratory long term facilitation. *Respir Physiol Neurobiol*, 176(1-2), 1-11.
- Maud, Peter J., e Foster, Carl. (2006). *Physiological assessment of human fitness* (2nd ed.). Champaign, IL: Human Kinetics.
- Mazzeo, R. S. (2008). Physiological responses to exercise at altitude : an update. *Sports Med*, 38(1), 1-8.
- Mazzeo, R. S., Bender, P. R., Brooks, G. A., Butterfield, G. E., Groves, B. M., Sutton, J. R., Wolfel, E. E., e Reeves, J. T. (1991). Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high-altitude exposure. *Am J Physiol*, 261(4 Pt 1), E419-424.
- Mazzeo, R. S., Brooks, G. A., Butterfield, G. E., Cymerman, A., Roberts, A. C., Selland, M., Wolfel, E. E., e Reeves, J. T. (1994). Beta-adrenergic blockade does not prevent the lactate response to exercise after acclimatization to high altitude. *J Appl Physiol* (1985), 76(2), 610-615.
- McCaulley, G. O., McBride, J. M., Cormie, P., Hudson, M. B., Nuzzo, J. L., Quindry, J. C., e Travis Triplett, N. (2009). Acute hormonal and neuromuscular responses to hypertrophy, strength and power type resistance exercise. *Eur J Appl Physiol*, 105(5), 695-704.
- McDowell, Ian. (2006). *Measuring health : a guide to rating scales and questionnaires* (3rd ed.). Oxford; New York: Oxford University Press.
- McGinnis, G., Kliszczewicz, B., Barberio, M., Ballmann, C., Peters, B., Slivka, D., Dumke, C., Cuddy, J., Hailes, W., Ruby, B., e Quindry, J. (2014). Acute hypoxia and exercise-induced blood oxidative stress. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 24(6), 684-693.
- McLean, B. D., Buttifant, D., Gore, C. J., White, K., Liess, C., e Kemp, J. (2013). Physiological and performance responses to a preseason altitude-training camp in elite team-sport athletes. *Int J Sports Physiol Perform*, 8(4), 391-399.
- Mekjavic, I. B., Eiken, O., LaPrairie, A., e Banister, E. W. (1987). The pattern of breathing during hypoxic exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 56(6), 619-622.
- Melo, R. C., Santos, M. D., Silva, E., Quiterio, R. J., Moreno, M. A., Reis, M. S., Verzola, I. A., Oliveira, L., Martins, L. E., Gallo-Junior, L., e Catai, A. M. (2005). Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res*, 38(9), 1331-1338.
- Messonnier, L., Geyssant, A., Hintzy, F., e Lacour, J. R. (2004). Effects of training in normoxia and normobaric hypoxia on time to exhaustion at the maximum rate of oxygen uptake. *Eur J Appl Physiol*, 92(4-5), 470-476.
- Mezzani, A., Agostoni, P., Cohen-Solal, A., Corra, U., Jegier, A., Kouidi, E., Mazic, S., Meurin, P., Piepoli, M., Simon, A., Laethem, C. V., e Vanhees, L. (2009). Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 16(3), 249-267.
- Mezzani, A., Hamm, L. F., Jones, A. M., McBride, P. E., Moholdt, T., Stone, J. A., Urhausen, A., e Williams, M. A. (2012). Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 32(6), 327-350.
- Milledge, J. S., e Catley, D. M. (1984). Angiotensin converting enzyme response to hypoxia in man: its role in altitude acclimatization. *Clin Sci (Lond)*, 67(4), 453-456.

- Millet, G. P., Faiss, R., e Pialoux, V. (2013). Evidence for differences between hypobaric and normobaric hypoxia is conclusive. *Exerc Sport Sci Rev*, 41(2), 133.
- Millet, G., e Schmitt, L. (Eds.). (2011). *S'entraîner en altitude*. Bruxelles: Groupe De Boeck.
- Mitchell, J. H., Sproule, B. J., e Chapman, C. B. (1958). The physiological meaning of the maximal oxygen intake test. *J Clin Invest*, 37(4), 538-547.
- Mollard, P., Woorons, X., Letournel, M., Cornolo, J., Lamberto, C., Beaudry, M., e Richalet, J. P. (2007). Role of maximal heart rate and arterial O<sub>2</sub> saturation on the decrement of VO<sub>2</sub>max in moderate acute hypoxia in trained and untrained men. *Int J Sports Med*, 28(3), 186-192.
- Mollard, P., Woorons, X., Letournel, M., Lamberto, C., Favret, F., Pichon, A., Beaudry, M., e Richalet, J. P. (2007a). Determinant factors of the decrease in aerobic performance in moderate acute hypoxia in women endurance athletes. *Respir Physiol Neurobiol*, 159(2), 178-186.
- Mollard, P., Woorons, X., Letournel, M., Lamberto, C., Favret, F., Pichon, A., Beaudry, M., e Richalet, J. P. (2007b). Determinants of maximal oxygen uptake in moderate acute hypoxia in endurance athletes. *Eur J Appl Physiol*, 100(6), 663-673.
- Moller, P., Loft, S., Lundby, C., e Olsen, N. V. (2001). Acute hypoxia and hypoxic exercise induce DNA strand breaks and oxidative DNA damage in humans. *FASEB J*, 15(7), 1181-1186.
- Moore, L. G., Cymerman, A., Huang, S. Y., McCullough, R. E., McCullough, R. G., Rock, P. B., Young, A., Young, P. M., Bloedow, D., Weil, J. V., e et al. (1986). Propranolol does not impair exercise oxygen uptake in normal men at high altitude. *J Appl Physiol* (1985), 61(5), 1935-1941.
- Mortensen, S. P., Dawson, E. A., Yoshiga, C. C., Dalsgaard, M. K., Damsgaard, R., Secher, N. H., e Gonzalez-Alonso, J. (2005). Limitations to systemic and locomotor limb muscle oxygen delivery and uptake during maximal exercise in humans. *J Physiol*, 566(Pt 1), 273-285.
- Moseley, L., e Jeukendrup, A. E. (2001). The reliability of cycling efficiency. *Med Sci Sports Exerc*, 33(4), 621-627.
- Mourot, L., Bouhaddi, M., Perrey, S., Rouillon, J. D., e Regnard, J. (2004). Quantitative Poincare plot analysis of heart rate variability: effect of endurance training. *Eur J Appl Physiol*, 91(1), 79-87.
- Myers, J., Arena, R., Franklin, B., Pina, I., Kraus, W. E., McInnis, K., e Balady, G. J. (2009). Recommendations for clinical exercise laboratories: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*, 119(24), 3144-3161.
- Myers, G., Workman, M., Birkett, C., Ferguson, D., e Kienzle, M. (1992). Problems in measuring heart rate variability of patients with congestive heart failure. *J Electrocardiol*, 25 Suppl, 214-219.
- Myers, J., Walsh, D., Sullivan, M., e Froelicher, V. (1990). Effect of sampling on variability and plateau in oxygen uptake. *J Appl Physiol* (1985), 68(1), 404-410.
- Naranjo Orellana, J., de la Cruz Torres, B., Sarabia Cachadina, E., de Hoyo, M., e Dominguez Cobo, S. (2015). Two new indexes for the assessment of autonomic balance in elite soccer players. *Int J Sports Physiol Perform*, 10(4), 452-457.
- Nathan, A. T., e Singer, M. (1999). The oxygen trail: tissue oxygenation. *Br Med Bull*, 55(1), 96-108.
- Neubauer, J. A. (2001). Invited review: Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* (1985), 90(4), 1593-1599.
- Niess, A. M., Fehrenbach, E., Strobel, G., Roecker, K., Schneider, E. M., Buergler, J., Fuss, S., Lehmann, R., Northoff, H., e Dickhuth, H. H. (2003). Evaluation of stress

- responses to interval training at low and moderate altitudes. *Med Sci Sports Exerc*, 35(2), 263-269.
- Noonan, V., e Dean, E. (2000). Submaximal exercise testing: clinical application and interpretation. *Phys Ther*, 80(8), 782-807.
- Ofner, M., Wonisch, M., Frei, M., Tschakert, G., Domej, W., Kropfl, J. M., e Hofmann, P. (2014). Influence of acute normobaric hypoxia on physiological variables and lactate turn point determination in trained men. *J Sports Sci Med*, 13(4), 774-781.
- Ogawa, T., Ohba, K., Nabekura, Y., Nagai, J., Hayashi, K., Wada, H., e Nishiyasu, T. (2005). Intermittent short-term graded running performance in middle-distance runners in hypobaric hypoxia. *Eur J Appl Physiol*, 94(3), 254-261.
- Ogoh, S., Fisher, J. P., Dawson, E. A., White, M. J., Secher, N. H., e Raven, P. B. (2005). Autonomic nervous system influence on arterial baroreflex control of heart rate during exercise in humans. *J Physiol*, 566(Pt 2), 599-611.
- Oguri, K., Du, N., Kato, Y., Miyamoto, K., Masuda, T., Shimizu, k., e Matsuoka, T. (2004). Effect of moderate altitude(1800m) on peripheral muscle oxygenation during leg resistance exercise in young males. *Journal of Sports Science and Medicine*, 3, 182-189.
- Oguri, K., Fujimoto, H., Sugimori, H., Miyamoto, K., Tachi, T., Nagasaki, S., Kato, Y., e Matsuoka, T. (2008). Pronounced muscle deoxygenation during supramaximal exercise under simulated hypoxia in sprint athletes. *J Sports Sci Med*, 7(4), 512-519.
- Osculati, G., Revera, M., Branzi, G., Faini, A., Malfatto, G., Bilo, G., Giuliano, A., Gregorini, F., Ciambellotti, F., Lombardi, C., Agostoni, P., Mancina, G., e Parati, G. (2016). Effects of hypobaric hypoxia exposure at high altitude on left ventricular twist in healthy subjects: data from HIGHCARE study on Mount Everest. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 17(6), 635-643.
- Ozyener, F. (2002). Evaluation of intra-muscular oxygenation during exercise in humans. *Journal of Sports Science and Medicine*, 1, 15-19.
- Palange, P., Ward, S. A., Carlsen, K. H., Casaburi, R., Gallagher, C. G., Gosselink, R., O'Donnell, D. E., Puente-Maestu, L., Schols, A. M., Singh, S., e Whipp, B. J. (2007). Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*, 29(1), 185-209.
- Pandit, J. J., e Robbins, P. A. (1991). The ventilatory effects of sustained isocapnic hypoxia during exercise in humans. *Respir Physiol*, 86(3), 393-404.
- Pandit, J. J., e Robbins, P. A. (1997). The effect of exercise on the development of respiratory depression during sustained isocapnic hypoxia in humans. *Respiration*, 64(1), 86-95.
- Panjwani, U., Thakur, L., Anand, J. P., Malhotra, A. S., e Banerjee, P. K. (2006). Effect of simulated ascent to 3500 meter on neuro-endocrine functions. *Indian J Physiol Pharmacol*, 50(3), 250-256.
- Patten, C., Kothari, D., Whitney, J., Lexell, J., e Lum, P. S. (2003). Reliability and responsiveness of elbow trajectory tracking in chronic poststroke hemiparesis. *J Rehabil Res Dev*, 40(6), 487-500.
- Pedlar, C., Whyte, G. P., e Godfrey, R. J. (2008). Pre-acclimation to exercise in normobaric hypoxia. *European Journal of Sport Science*, 8(1), 15-21.
- Peltonen, J. E., Rantamaki, J., Niittymaki, S. P., Sweins, K., Viitasalo, J. T., e Rusko, H. K. (1995). Effects of oxygen fraction in inspired air on rowing performance. *Med Sci Sports Exerc*, 27(4), 573-579.



- Peltonen, J. E., Tikkanen, H. O., Ritola, J. J., Ahotupa, M., e Rusko, H. K. (2001). Oxygen uptake response during maximal cycling in hyperoxia, normoxia and hypoxia. *Aviat Space Environ Med*, 72(10), 904-911.
- Peronnet, F., Massicotte, D., Folch, N., Melin, B., Koulmann, N., Jimenez, C., Bourdon, L., Launay, J. C., e Savourey, G. (2006). Substrate utilization during prolonged exercise with ingestion of (13)C-glucose in acute hypobaric hypoxia (4,300 m). *Eur J Appl Physiol*, 97(5), 527-534.
- Perrey, S., Cleuziou, C., Lecoq, A. M., Courteix, D., e Obert, P. (2005). Cardiorespiratory dynamics to hypoxia at the onset of cycling exercise in male endurance subjects. *J Sports Med Phys Fitness*, 45(1), 7-12.
- Peters, B., Ballmann, C., McGinnis, G., Epstein, E., Hyatt, H., Slivka, D., Cuddy, J., Hailes, W., Dumke, C., Ruby, B., e Quindry, J. (2016). Graded hypoxia and blood oxidative stress during exercise recovery. *J Sports Sci*, 34(1), 56-66.
- Pestana, D., e Velosa, S. (2010). Introdução à probabilidade e estatística (Vol. I). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Phillips, S. M., Green, H. J., MacDonald, M. J., e Hughson, R. L. (1995). Progressive effect of endurance training on VO<sub>2</sub> kinetics at the onset of submaximal exercise. *J Appl Physiol*, 79(6), 1914-1920.
- Pichon, A., Connes, P., Quidu, P., Marchant, D., Brunet, J., Levy, B. I., Vilar, J., Safeukui, I., Cymbalista, F., Maignan, M., Richalet, J. P., e Favret, F. (2012). Acetazolamide and chronic hypoxia: effects on haemorheology and pulmonary haemodynamics. *Eur Respir J*, 40(6), 1401-1409.
- Pincus, S. (1991). Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88(6), 2297-2301.
- Pincus, S. (1995). Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos*, 5(1), 110-117.
- Pincus, S., e Goldberger, A. L. (1994). Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol*, 266(4 Pt 2), H1643-1656.
- Plews, D. J., Laursen, P. B., Stanley, J., Kilding, A. E., e Buchheit, M. (2013). Training adaptation and heart rate variability in elite endurance athletes: opening the door to effective monitoring. *Sports Med*, 43(9), 773-781.
- Poole, D. C., Gaesser, G. A., Hogan, M. C., Knight, D. R., e Wagner, P. D. (1992). Pulmonary and leg VO<sub>2</sub> during submaximal exercise: implications for muscular efficiency. *J Appl Physiol* (1985), 72(2), 805-810.
- Povea, C., Schmitt, L., Brugniaux, J., Nicolet, G., Richalet, J. P., e Fouillot, J. P. (2005). Effects of intermittent hypoxia on heart rate variability during rest and exercise. *High Alt Med Biol*, 6(3), 215-225.
- Powers, S. K., Dodd, S., Lawler, J., Landry, G., Kirtley, M., McKnight, T., e Grinton, S. (1988). Incidence of exercise induced hypoxemia in elite endurance athletes at sea level. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 58(3), 298-302.
- Powers, S. K., Martin, D., Cicale, M., Collop, N., Huang, D., e Criswell, D. (1992). Exercise-induced hypoxemia in athletes: role of inadequate hyperventilation. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 65(1), 37-42.
- Powers, S. K., Martin, D., e Dodd, S. (1993). Exercise-induced hypoxaemia in elite endurance athletes. Incidence, causes and impact on VO<sub>2</sub>max. *Sports Med*, 16(1), 14-22.
- Prabhakar, N. R., e Joyner, M. J. (2014). Tasting arterial blood: what do the carotid chemoreceptors sense? *Front Physiol*, 5, 524.
- Puente-Maestu, L., Palange, P., Casaburi, R., Laveneziana, P., Maltais, F., Neder, J. A., O'Donnell, D. E., Onorati, P., Porszasz, J., Rabinovich, R., Rossiter, H. B., Singh,

- S., Troosters, T., e Ward, S. (2016). Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J*, 47(2), 429-460.
- Puig, J., Freitas, J., Carvalho, M. J., Puga, N., Ramos, J., Fernandes, P., Costa, O., e de Freitas, A. F. (1993). Spectral analysis of heart rate variability in athletes. *J Sports Med Phys Fitness*, 33(1), 44-48.
- Purves, D., Augustine, GJ, Fitzpatrick, D , Katz, L, LaMantia, A, McNamara, J, e Williams, S. (2001). Autonomic Regulation of Cardiovascular Function. *Neuroscience*, 2nd edition. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11075/>
- Pyne, D. (2003). *Interpreting the results of fitness testing* Paper presented at the International Science Football Symposium, Australia.
- Pyne, D., Trewin, C., e Hopkins, W. (2004). Progression and variability of competitive performance of Olympic swimmers. *J Sports Sci*, 22(7), 613-620.
- Rajendra Acharya, U., Paul Joseph, K., Kannathal, N., Lim, C. M., e Suri, J. S. (2006). Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput*, 44(12), 1031-1051.
- Rankin, G., e Stokes, M. (1998). Reliability of assessment tools in rehabilitation: an illustration of appropriate statistical analyses. *Clin Rehabil*, 12(3), 187-199.
- Reeves, J. T., Wolfel, E. E., Green, H. J., Mazzeo, R. S., Young, A. J., Sutton, J. R., e Brooks, G. A. (1992). Oxygen transport during exercise at altitude and the lactate paradox: lessons from Operation Everest II and Pikes Peak. *Exerc Sport Sci Rev*, 20, 275-296.
- Reis, D. J., Golanov, E. V., Ruggiero, D. A., e Sun, M. K. (1994). Sympatho-excitatory neurons of the rostral ventrolateral medulla are oxygen sensors and essential elements in the tonic and reflex control of the systemic and cerebral circulations. *J Hypertens Suppl*, 12(10), S159-180.
- Reynafarje, C., Lozano, R., e Valdivieso, J. (1959). The polycythemia of high altitudes: iron metabolism and related aspects. *Blood*, 14(4), 433-455.
- Ribeiro, L., e Cardoso, L. (2009). Estudos de validação: Qual análise utilizar? *Rev Bras Med Esporte*, 15(4 Jul/Ago).
- Ribon, A., Pialoux, V., Saugy, J. J., Rupp, T., Faiss, R., Debevec, T., e Millet, G. P. (2016). Exposure to hypobaric hypoxia results in higher oxidative stress compared to normobaric hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol*, 223, 23-27.
- Rice, A. J., Thornton, A. T., Gore, C. J., Scroop, G. C., Greville, H. W., Wagner, H., Wagner, P. D., e Hopkins, S. R. (1999). Pulmonary gas exchange during exercise in highly trained cyclists with arterial hypoxemia. *J Appl Physiol* (1985), 87(5), 1802-1812.
- Richalet, J. P., Larmignat, P., Rathat, C., Keromes, A., Baud, P., e Lhoste, F. (1988). Decreased cardiac response to isoproterenol infusion in acute and chronic hypoxia. *J Appl Physiol* (1985), 65(5), 1957-1961.
- Richalet, J. P., Mehdioui, H., Rathat, C., Vignon, P., Keromes, A., Herry, J. P., Sabatier, C., Tanche, M., e Lhoste, F. (1988). Acute hypoxia decreases cardiac response to catecholamines in exercising humans. *Int J Sports Med*, 9(2), 157-162.
- Richardson, A., Twomey, R., Watt, P., e Maxwell, N. (2008). Physiological responses to graded acute normobaric hypoxia using an intermittent walking protocol. *Wilderness Environ Med*, 19(4), 252-260.
- Richardson, R. S., Duteil, S., Wary, C., Wray, D. W., Hoff, J., e Carlier, P. G. (2006). Human skeletal muscle intracellular oxygenation: the impact of ambient oxygen availability. *J Physiol*, 571(Pt 2), 415-424.
- Richardson, R. S., Leigh, J. S., Wagner, P. D., e Noyszewski, E. A. (1999). Cellular PO<sub>2</sub> as a determinant of maximal mitochondrial O<sub>2</sub> consumption in trained human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985), 87(1), 325-331.

- Richardson, R. S., Noyszewski, E. A., Kendrick, K. F., Leigh, J. S., e Wagner, P. D. (1995). Myoglobin O<sub>2</sub> desaturation during exercise. Evidence of limited O<sub>2</sub> transport. *J Clin Invest*, 96(4), 1916-1926.
- Richardson, R. S., e Saltin, B. (1998). Human muscle blood flow and metabolism studied in the isolated quadriceps muscles. *Med Sci Sports Exerc*, 30(1), 28-33.
- Richardson, R. S., Wagner, H., Mudaliar, S. R., Henry, R., Noyszewski, E. A., e Wagner, P. D. (1999). Human VEGF gene expression in skeletal muscle: effect of acute normoxic and hypoxic exercise. *Am J Physiol*, 277(6 Pt 2), H2247-2252.
- Richman, J. S., e Moorman, J. R. (2000). Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278(6), H2039-2049.
- Roach, R. C., Loeppky, J. A., e Icenogle, M. V. (1996). Acute mountain sickness: increased severity during simulated altitude compared with normobaric hypoxia. *J Appl Physiol* (1985), 81(5), 1908-1910.
- Robach, P., Cairo, G., Gelfi, C., Bernuzzi, F., Pilegaard, H., Vigano, A., Santambrogio, P., Cerretelli, P., Calbet, J. A., Moutereau, S., e Lundby, C. (2007). Strong iron demand during hypoxia-induced erythropoiesis is associated with down-regulation of iron-related proteins and myoglobin in human skeletal muscle. *Blood*, 109(11), 4724-4731.
- Robach, P., Schmitt, L., Brugniaux, J. V., Nicolet, G., Duvallet, A., Fouillot, J. P., Moutereau, S., Lasne, F., Pialoux, V., Olsen, N. V., e Richalet, J. P. (2006). Living high-training low: effect on erythropoiesis and maximal aerobic performance in elite Nordic skiers. *Eur J Appl Physiol*, 97(6), 695-705.
- Robach, P., Schmitt, L., Brugniaux, J. V., Roels, B., Millet, G., Hellard, P., Nicolet, G., Duvallet, A., Fouillot, J. P., Moutereau, S., Lasne, F., Pialoux, V., Olsen, N. V., e Richalet, J. P. (2006). Living high-training low: effect on erythropoiesis and aerobic performance in highly-trained swimmers. *Eur J Appl Physiol*, 96(4), 423-433.
- Robach, P., Siebenmann, C., Jacobs, R. A., Rasmussen, P., Nordsborg, N., Pesta, D., Gnaiger, E., Diaz, V., Christ, A., Fiedler, J., Crivelli, N., Secher, N. H., Pichon, A., Maggiorini, M., e Lundby, C. (2012). The role of haemoglobin mass on VO<sub>2</sub>max following normobaric 'live high-train low' in endurance-trained athletes. *Br J Sports Med*, 46(11), 822-827.
- Roberts, R., Hutchinson, K., Hendee, S., Madden, S., e Siegler, J. (2005). Influence of pre-exercise acidosis and alkalosis on the kinetics of acid-base recovery following intense exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 15(1), 59-74.
- Robertson, E. Y., Aughey, R. J., Anson, J. M., Hopkins, W. G., e Pyne, D. B. (2010). Effects of simulated and real altitude exposure in elite swimmers. *J Strength Cond Res*, 24(2), 487-493.
- Robertson, E. Y., Saunders, P. U., Pyne, D. B., Gore, C. J., e Anson, J. M. (2010). Effectiveness of intermittent training in hypoxia combined with live high/train low. *Eur J Appl Physiol*, 110(2), 379-387.
- Roca, J., Agusti, A. G., Alonso, A., Poole, D. C., Viegas, C., Barbera, J. A., Rodriguez-Roisin, R., Ferrer, A., e Wagner, P. D. (1992). Effects of training on muscle O<sub>2</sub> transport at VO<sub>2</sub>max. *J Appl Physiol* (1985), 73(3), 1067-1076.
- Rodriguez, F. A., Truijens, M. J., Townsend, N. E., Stray-Gundersen, J., Gore, C. J., e Levine, B. D. (2007). Performance of runners and swimmers after four weeks of intermittent hypobaric hypoxic exposure plus sea level training. *J Appl Physiol* (1985), 103(5), 1523-1535.

- Roels, B., Bentley, D. J., Coste, O., Mercier, J., e Millet, G. P. (2007). Effects of intermittent hypoxic training on cycling performance in well-trained athletes. *Eur J Appl Physiol*, 101(3), 359-368.
- Roels, B., Millet, G. P., Marcoux, C. J., Coste, O., Bentley, D. J., e Candau, R. B. (2005). Effects of hypoxic interval training on cycling performance. *Med Sci Sports Exerc*, 37(1), 138-146.
- Romer, L. M., e Polkey, M. I. (2008). Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance. *J Appl Physiol* (1985), 104(3), 879-888.
- Romer, L. M., Haverkamp, H. C., Amann, M., Lovering, A. T., Pegelow, D. F., e Dempsey, J. A. (2007). Effect of acute severe hypoxia on peripheral fatigue and endurance capacity in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 292(1), R598-606.
- Romer, L. M., Haverkamp, H. C., Lovering, A. T., Pegelow, D. F., e Dempsey, J. A. (2006). Effect of exercise-induced arterial hypoxemia on quadriceps muscle fatigue in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 290(2), R365-375.
- Rossiter, H. B., Howe, F. A., Ward, S. A., Kowalchuk, J. M., Griffiths, J. R., e Whipp, B. J. (2000). Intersample fluctuations in phosphocreatine concentration determined by <sup>31</sup>P-magnetic resonance spectroscopy and parameter estimation of metabolic responses to exercise in humans. *J Physiol*, 528 Pt 2, 359-369.
- Rossiter, H. B., Ward, S. A., Doyle, V. L., Howe, F. A., Griffiths, J. R., e Whipp, B. J. (1999). Inferences from pulmonary O<sub>2</sub> uptake with respect to intramuscular [phosphocreatine] kinetics during moderate exercise in humans. *J Physiol*, 518 ( Pt 3), 921-932.
- Rud, B., Foss, O., Krstrup, P., Secher, N. H., e Hallen, J. (2012). One-legged endurance training: leg blood flow and oxygen extraction during cycling exercise. *Acta Physiol (Oxf)*, 205(1), 177-185.
- Rupp, T., Leti, T., Jubeau, M., Millet, G. Y., Bricout, V. A., Levy, P., Wuyam, B., Perrey, S., e Verges, S. (2013). Tissue deoxygenation kinetics induced by prolonged hypoxic exposure in healthy humans at rest. *J Biomed Opt*, 18(9), 095002.
- Russell, A., Wadley, G., Snow, R., Giacobino, J. P., Muzzin, P., Garnham, A., e Cameron-Smith, D. (2002). Slow component of [V]O<sub>2</sub> kinetics: the effect of training status, fibre type, UCP3 mRNA and citrate synthase activity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(2), 157-164.
- Sahlin, K., Katz, A., e Henriksson, J. (1987). Redox state and lactate accumulation in human skeletal muscle during dynamic exercise. *Biochem J*, 245(2), 551-556.
- Sahlin, K., Sorensen, J. B., Gladden, L. B., Rossiter, H. B., e Pedersen, P. K. (2005). Prior heavy exercise eliminates VO<sub>2</sub> slow component and reduces efficiency during submaximal exercise in humans. *J Physiol*, 564(Pt 3), 765-773.
- Saltin, B. (1985). Hemodynamic adaptations to exercise. *Am J Cardiol*, 55(10), 42D-47D.
- Saltin, B., e Strange, S. (1992). Maximal oxygen uptake: "old" and "new" arguments for a cardiovascular limitation. *Med Sci Sports Exerc*, 24(1), 30-37.
- Sartor, F., Vernillo, G., de Morree, H. M., Bonomi, A. G., La Torre, A., Kubis, H. P., e Veicsteinas, A. (2013). Estimation of maximal oxygen uptake via submaximal exercise testing in sports, clinical, and home settings. *Sports Med*, 43(9), 865-873.
- Saugy, J. J., Schmitt, L., Cejuela, R., Faiss, R., Hauser, A., Wehrlin, J. P., Rudaz, B., Delessert, A., Robinson, N., e Millet, G. P. (2014). Comparison of "Live High-Train Low" in Normobaric versus Hypobaric Hypoxia. *PLoS One*, 9(12), e114418.
- Saunders, P. U., Garvican-Lewis, L. A., Schmidt, W. F., e Gore, C. J. (2013). Relationship between changes in haemoglobin mass and maximal oxygen uptake after hypoxic exposure. *Br J Sports Med*, 47 Suppl 1, i26-30.

- Saunders, P. U., Telford, R. D., Pyne, D. D., Gore, C. J., e Hahn, A. G. (2009). Improved race performance in elite middle-distance runners after cumulative altitude exposure. *Int J Sports Physiol Perform*, 4(1), 134-138.
- Savourey, G., Launay, J. C., Besnard, Y., Guinet-Lebreton, A., Alonso, A., Sauvet, F., e Bourrilhon, C. (2007). Normo or hypobaric hypoxic tests: propositions for the determination of the individual susceptibility to altitude illnesses. *Eur J Appl Physiol*, 100(2), 193-205.
- Savourey, G., Launay, J. C., Besnard, Y., Guinet, A., e Travers, S. (2003). Normo- and hypobaric hypoxia: are there any physiological differences? *Eur J Appl Physiol*, 89(2), 122-126.
- Schiffer, T. A., Ekblom, B., Lundberg, J. O., Weitzberg, E., e Larsen, F. J. (2014). Dynamic regulation of metabolic efficiency explains tolerance to acute hypoxia in humans. *FASEB J*, 28(10), 4303-4311.
- Schmitt, L., Fouillot, J. P., Millet, G. P., Robach, P., Nicolet, G., Brugniaux, J., e Richalet, J. P. (2008). Altitude, heart rate variability and aerobic capacities. *Int J Sports Med*, 29(4), 300-306.
- Schmitt, L., Hellard, P., Millet, G. P., Roels, B., Richalet, J. P., e Fouillot, J. P. (2006). Heart rate variability and performance at two different altitudes in well-trained swimmers. *Int J Sports Med*, 27(3), 226-231.
- Semenza, G. L. (2011). Regulation of metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 76, 347-353.
- Serebrovskaya, T. V. (2002). Intermittent hypoxia research in the former Soviet Union and the commonwealth of independent States: history and review of the concept and selected applications. *High Alt Med Biol*, 3, 205-221.
- Serpiello, F. R., McKenna, M. J., Stepto, N. K., Bishop, D. J., e Aughey, R. J. (2011). Performance and physiological responses to repeated-sprint exercise: a novel multiple-set approach. *Eur J Appl Physiol*, 111(4), 669-678.
- Sharp, F. R., e Bernaudin, M. (2004). HIF1 and oxygen sensing in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 5(6), 437-448.
- Sheriff, D. D., e Hakeman, A. L. (2001). Role of speed vs. grade in relation to muscle pump function at locomotion onset. *J Appl Physiol (1985)*, 91(1), 269-276.
- Shibuya, K., e Tanaka, J. (2003). Skeletal muscle oxygenation during incremental exercise. *Arch Physiol Biochem*, 111(5), 475-478.
- Siebenmann, C., Robach, P., Jacobs, R. A., Rasmussen, P., Nordsborg, N., Diaz, V., Christ, A., Olsen, N. V., Maggiorini, M., e Lundby, C. (2012). "Live high-train low" using normobaric hypoxia: a double-blinded, placebo-controlled study. *J Appl Physiol (1985)*, 112(1), 106-117.
- Siegel, A. J., e Castellan, N. J., Jr. (Eds.). (1988). *Nonparametric statistics for the behavioral sciences* (2nd edition ed.). Singapore: Singapore : McGraw-Hill, c1988.
- Siewierski, M., Słomiński, P., Białecki, R., e Adamczyk, J. (2012). Athletic Performance of Swimmers After Altitude Training (2,300 m Above Sea Level) in View of Their Blood Morphology Changes. *Biolo. Sport*, 29(115-120).
- Silva, João Martins e. (1984). Biopatologia sanguínea e vascular rtins e Silva, Vol. 1. Retrieved from [http://www.hemorreologia.com/index.php?option=com\\_docman&task=cat\\_view&gid=110&Itemid=72](http://www.hemorreologia.com/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=110&Itemid=72)
- Silva, R., Amoedo, C., e Ramires, J. (2002). O Ventrículo Direito e a Hipertensão Arterial. Aspectos Ecocardiográficos. *Arq Bras Cardiol*, 79(3), 313- 318.

- Smiliios, I., Pilianidis, T., Karamouzis, M., e Tokmakidis, S. P. (2003). Hormonal responses after various resistance exercise protocols. *Med Sci Sports Exerc*, 35(4), 644-654.
- Sommer, N., Dietrich, A., Schermuly, R. T., Ghofrani, H. A., Gudermann, T., Schulz, R., Seeger, W., Grimminger, F., e Weissmann, N. (2008). Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. *Eur Respir J*, 32(6), 1639-1651.
- Spencer, M., Bishop, D., e Lawrence, S. (2004). Longitudinal assessment of the effects of field-hockey training on repeated sprint ability. *J Sci Med Sport*, 7(3), 323-334.
- Spencer, M. D., Murias, J. M., Kowalchuk, J. M., e Paterson, D. H. (2013). Effect of moderate-intensity work rate increment on phase II tauVO(2), functional gain and Delta[HHb]. *Eur J Appl Physiol*, 113(3), 545-557.
- Spencer, M., Fitzsimons, M., Dawson, B., Bishop, D., e Goodman, C. (2006). Reliability of a repeated-sprint test for field-hockey. *J Sci Med Sport*, 9(1-2), 181-184.
- Spencer, M., Losnegard, T., Hallen, J., e Hopkins, W. G. (2014). Variability and predictability of performance times of elite cross-country skiers. *Int J Sports Physiol Perform*, 9(1), 5-11.
- Spengler, C. (2002). Respiratory Control, Respiratory Sensations and the Effects on Exercise Performance. *Schweizerische Zeitschrift für «Sportmedizin und Sporttraumatologie»*, 50(3), 101-108.
- Spires, J., Gladden, L. B., Grassi, B., Saidel, G. M., e Lai, N. (2012). Model analysis of the relationship between intracellular PO<sub>2</sub> and energy demand in skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 303(11), R1110-1126.
- Stanley, J., D'Auria, S., e Buchheit, M. (2015). Cardiac parasympathetic activity and race performance: an elite triathlete case study. *Int J Sports Physiol Perform*, 10(4), 528-534.
- Steinback, C. D., e Poulin, M. J. (2007). Ventilatory responses to isocapnic and poikilcapnic hypoxia in humans. *Respir Physiol Neurobiol*, 155(2), 104-113.
- Steinback, C. D., e Poulin, M. J. (2008). Cardiovascular and cerebrovascular responses to acute isocapnic and poikilcapnic hypoxia in humans. *J Appl Physiol* (1985), 104(2), 482-489.
- Steinback, C. D., e Shoemaker, K. J. (2012). Differential regulation of sympathetic burst frequency and amplitude following acute hypoxia in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 303(6), R633-638.
- Stembridge, M., Ainslie, P. N., Hughes, M. G., Stohr, E. J., Cotter, J. D., Nio, A. Q., e Shave, R. (2014). Ventricular structure, function, and mechanics at high altitude: chronic remodeling in Sherpa vs. short-term lowlander adaptation. *J Appl Physiol* (1985), 117(3), 334-343.
- Stirling, J. R., Zakynthinaki, M. S., e Saltin, B. (2005). A model of oxygen uptake kinetics in response to exercise: including a means of calculating oxygen demand/deficit/debt. *Bull Math Biol*, 67(5), 989-1015.
- Stray-Gundersen, J., Chapman, R. F., e Levine, B. D. (2001). "Living high-training low" altitude training improves sea level performance in male and female elite runners. *J Appl Physiol* (1985), 91(3), 1113-1120.
- Stringer, W., Wasserman, K., Casaburi, R., Porszasz, J., Maehara, K., e French, W. (1994). Lactic acidosis as a facilitator of oxyhemoglobin dissociation during exercise. *J Appl Physiol* (1985), 76(4), 1462-1467.
- Strobel, G., Neureither, M., e Bartsch, P. (1996). Effect of acute mild hypoxia during exercise on plasma free and sulphoconjugated catecholamines. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 73(1-2), 82-87.

- Subudhi, A. W., Dimmen, A. C., e Roach, R. C. (2007). Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol* (1985), 103(1), 177-183.
- Swenson, E. R., Duncan, T. B., Goldberg, S. V., Ramirez, G., Ahmad, S., e Schoene, R. B. (1995). Diuretic effect of acute hypoxia in humans: relationship to hypoxic ventilatory responsiveness and renal hormones. *J Appl Physiol* (1985), 78(2), 377-383.
- Sztajzel, J. (2004). Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*, 134(35-36), 514-522.
- Takase, K., Nishiyasu, T., e Asano, K. (2002). Modulating effects of the menstrual cycle on cardiorespiratory responses to exercise under acute hypobaric hypoxia. *Jpn J Physiol*, 52(6), 553-560.
- Tanner, Rebecca K., Gore, Christopher John, e Australian Institute of Sport. (2013). *Physiological tests for elite athletes* (2nd ed.). Champaign, IL: Human Kinetics.
- Taralov, Z., Terziyski, K. V., Dimov, P. K., Marinov, B. I., Tarvainen, M. P., Perini, R., e Kostianev, S. S. (2015). Assessment of the Acute Impact of Normobaric Hypoxia as a Part of an Intermittent Hypoxic Training on Heart Rate Variability. *Cor et Vasa*, 57, e251-e256.
- Terrados, N., Melichna, J., Sylven, C., Jansson, E., e Kaijser, L. (1988). Effects of training at simulated altitude on performance and muscle metabolic capacity in competitive road cyclists. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 57(2), 203-209.
- Terrados, N., Mizuno, M., e Andersen, H. (1985). Reduction in maximal oxygen uptake at low altitudes; role of training status and lung function. *Clin Physiol*, 5 Suppl 3, 75-79.
- Thorne, G. D., Hilliard, G. M., e Paul, R. J. (2004). Vascular oxygen sensing: detection of novel candidates by proteomics and organ culture. *J Appl Physiol* (1985), 96(2), 802-808; discussion 792.
- Tin'Kov, A., e Aksenov, V. (2002). Effects of Intermittent Hypobaric Hypoxia on Blood Lipid Concentrations in Male Coronary Disease Patients. *High Altitude Medicine & Biology*, 3(3).
- Townsend, N. E., Gore, C. J., Hahn, A. G., Aughey, R. J., Clark, S. A., Kinsman, T. A., McKenna, M. J., Hawley, J. A., e Chow, C. M. (2005). Hypoxic ventilatory response is correlated with increased submaximal exercise ventilation after live high, train low. *Eur J Appl Physiol*, 94(1-2), 207-215.
- Townsend, N. E., Gore, C. J., Hahn, A. G., McKenna, M. J., Aughey, R. J., Clark, S. A., Kinsman, T., Hawley, J. A., e Chow, C. M. (2002). Living high-training low increases hypoxic ventilatory response of well-trained endurance athletes. *J Appl Physiol* (1985), 93(4), 1498-1505.
- Treacher, D. F., e Leach, R. M. (1998). Oxygen transport-1. Basic principles. *BMJ*, 317(7168), 1302-1306.
- Truijens, M. J., Rodriguez, F. A., Townsend, N. E., Stray-Gundersen, J., Gore, C. J., e Levine, B. D. (2008). The effect of intermittent hypobaric hypoxic exposure and sea level training on submaximal economy in well-trained swimmers and runners. *J Appl Physiol* (1985), 104(2), 328-337.
- Tschakovsky, M. E., e Sheriff, D. D. (2004). Immediate exercise hyperemia: contributions of the muscle pump vs. rapid vasodilation. *J Appl Physiol* (1985), 97(2), 739-747.
- Tulppo, M. P., Makikallio, T. H., Seppanen, T., Laukkanen, R. T., e Huikuri, H. V. (1998). Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol*, 274(2 Pt 2), H424-429.

- Tulppo, M. P., Makikallio, T. H., Takala, T. E., Seppanen, T., e Huikuri, H. V. (1996). Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol*, 271(1 Pt 2), H244-252.
- Turk, R., Notley, S. V., Pickering, R. M., Simpson, D. M., Wright, P. A., e Burridge, J. H. (2008). Reliability and sensitivity of a wrist rig to measure motor control and spasticity in poststroke hemiplegia. *Neurorehabil Neural Repair*, 22(6), 684-696.
- Tyson, S. F. (2007). Measurement error in functional balance and mobility tests for people with stroke: what are the sources of error and what is the best way to minimize error? *Neurorehabil Neural Repair*, 21(1), 46-50.
- Valentini, M., Revera, M., Bilo, G., Caldara, G., Savia, G., Styczkiewicz, K., Parati, S., Gregorini, F., Faini, A., Branzi, G., Malfatto, G., Magri, D., Agostoni, P., e Parati, G. (2012). Effects of beta-blockade on exercise performance at high altitude: a randomized, placebo-controlled trial comparing the efficacy of nebivolol versus carvedilol in healthy subjects. *Cardiovasc Ther*, 30(4), 240-248.
- van der Esch, M., Steultjens, M., Ostelo, R. W., Harlaar, J., e Dekker, J. (2006). Reproducibility of instrumented knee joint laxity measurement in healthy subjects. *Rheumatology (Oxford)*, 45(5), 595-599.
- van Loon, L. J., Greenhaff, P. L., Constantin-Teodosiu, D., Saris, W. H., e Wagenmakers, A. J. (2001). The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilisation in humans. *J Physiol*, 536(Pt 1), 295-304.
- Vandewalle, H. (2004). [Oxygen uptake and maximal oxygen uptake: interests and limits of their measurements]. *Ann Readapt Med Phys*, 47(6), 243-257.
- Ventura, N., Hoppeler, H., Seiler, R., Binggeli, A., Mullis, P., e Vogt, M. (2003). The response of trained athletes to six weeks of endurance training in hypoxia or normoxia. *Int J Sports Med*, 24(3), 166-172.
- Vigo, D. E., Perez Lloret, S., Videla, A. J., Perez Chada, D., Hunicken, H. M., Mercuri, J., Romero, R., Nicola Siri, L. C., e Cardinali, D. P. (2010). Heart rate nonlinear dynamics during sudden hypoxia at 8230 m simulated altitude. *Wilderness Environ Med*, 21(1), 4-10.
- Vogiatzis, I., Athanasopoulos, D., Boushel, R., Guenette, J. A., Koskolou, M., Vasilopoulou, M., Wagner, H., Roussos, C., Wagner, P. D., e Zakynthinos, S. (2008). Contribution of respiratory muscle blood flow to exercise-induced diaphragmatic fatigue in trained cyclists. *J Physiol*, 586(Pt 22), 5575-5587.
- Vogiatzis, I., Georgiadou, O., Koskolou, M., Athanasopoulos, D., Kostikas, K., Golemati, S., Wagner, H., Roussos, C., Wagner, P. D., e Zakynthinos, S. (2007). Effects of hypoxia on diaphragmatic fatigue in highly trained athletes. *J Physiol*, 581(Pt 1), 299-308.
- Vogiatzis, I., Louvaris, Z., Habazettl, H., Athanasopoulos, D., Andrianopoulos, V., Cherouveim, E., Wagner, H., Roussos, C., Wagner, P. D., e Zakynthinos, S. (2011). Frontal cerebral cortex blood flow, oxygen delivery and oxygenation during normoxic and hypoxic exercise in athletes. *J Physiol*, 589(Pt 16), 4027-4039.
- Volianitis, S., e Secher, N. H. (2002). Arm blood flow and metabolism during arm and combined arm and leg exercise in humans. *J Physiol*, 544(Pt 3), 977-984.
- von Borell, E., Langbein, J., Despres, G., Hansen, S., Leterrier, C., Marchant-Forde, J., Marchant-Forde, R., Minero, M., Mohr, E., Prunier, A., Valance, D., e Veissier, I. (2007). Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals -- a review. *Physiol Behav*, 92(3), 293-316.
- Voss, A., Kurths, J., Kleiner, H. J., Witt, A., Wessel, N., Saperin, P., Osterziel, K. J., Schurath, R., e Dietz, R. (1996). The application of methods of non-linear



- dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*, 31(3), 419-433.
- Wagner, P. D. (1996). Determinants of maximal oxygen transport and utilization. *Annu Rev Physiol*, 58, 21-50.
- Wagner, P. D. (2010a). Limiting Factors of Exercise Performance. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 5, 108-111.
- Wagner, P. D. (2010b). Operation Everest II. *High Alt Med Biol*, 11(2), 111-119.
- Wang, G. L., e Semenza, G. L. (1993). Desferrioxamine induces erythropoietin gene expression and hypoxia-inducible factor 1 DNA-binding activity: implications for models of hypoxia signal transduction. *Blood*, 82(12), 3610-3615.
- Wang, G. L., e Semenza, G. L. (1996). Molecular basis of hypoxia-induced erythropoietin expression. *Curr Opin Hematol*, 3(2), 156-162.
- Wang, J. S., Wu, M. H., Mao, T. Y., Fu, T. C., e Hsu, C. C. (2010). Effects of normoxic and hypoxic exercise regimens on cardiac, muscular, and cerebral hemodynamics suppressed by severe hypoxia in humans. *J Appl Physiol*, 109(1), 219-229.
- Wang, Z. Y., Baker, T. L., Keith, I. M., Mitchell, G. S., e Bisgard, G. E. (2000). Continuous, but not episodic hypoxia, induces CREB phosphorylation in rat carotid body type I cells. *Adv Exp Med Biol*, 475, 631-635.
- Ward, D. S., e Nguyen, T. T. (1991). Ventilatory response to sustained hypoxia during exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 23(6), 719-726.
- Ward, S. A., Whipp, B. J., Koyal, S., e Wasserman, K. (1983). Influence of body CO<sub>2</sub> stores on ventilatory dynamics during exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 55(3), 742-749.
- Wasserman, D. H., e Cherrington, A. D. (1991). Hepatic fuel metabolism during muscular work: role and regulation. *Am J Physiol*, 260(6 Pt 1), E811-824.
- Wasserman, K., Hansen, J. E., Sue, D. Y., Stringer, W. W., e Whipp, B. J. (2005). Principles of exercise testing and interpretation including pathophysiological and clinical applications 4<sup>a</sup> Edição.
- Wehrlin, J. P., e Hallen, J. (2006). Linear decrease in .VO<sub>2</sub>max and performance with increasing altitude in endurance athletes. *Eur J Appl Physiol*, 96(4), 404-412.
- Wehrlin, J. P., e Marti, B. (2006). Live high-train low associated with increased haemoglobin mass as preparation for the 2003 World Championships in two native European world class runners. *Br J Sports Med*, 40(2), e3; discussion e3.
- Wehrlin, J. P., Zuest, P., Hallen, J., e Marti, B. (2006). Live high-train low for 24 days increases hemoglobin mass and red cell volume in elite endurance athletes. *J Appl Physiol (1985)*, 100(6), 1938-1945.
- Weil, J. V., Byrne-Quinn, E., Sodal, I. E., Friesen, W. O., Underhill, B., Filley, G. F., e Grover, R. F. (1970). Hypoxic ventilatory drive in normal man. *J Clin Invest*, 49(6), 1061-1072.
- Weir, E. K., e Archer, S. L. (1995). The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the tale of two channels. *FASEB J*, 9(2), 183-189.
- Weir, J. P. (2005). Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. *J Strength Cond Res*, 19(1), 231-240.
- West, J. B. (1996). Prediction of barometric pressures at high altitude with the use of model atmospheres. *J Appl Physiol (1985)*, 81(4), 1850-1854.
- Westerblad, H., Allen, D. G., e Lannergren, J. (2002). Muscle fatigue: lactic acid or inorganic phosphate the major cause? *News Physiol Sci*, 17, 17-21.
- Weyand, P. G., Lee, C. S., Martinez-Ruiz, R., Bundle, M. W., Bellizzi, M. J., e Wright, S. (1999). High-speed running performance is largely unaffected by hypoxic reductions in aerobic power. *J Appl Physiol (1985)*, 86(6), 2059-2064.

- Whipp, B. J. (2007). Physiological mechanisms dissociating pulmonary CO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> exchange dynamics during exercise in humans. *Exp Physiol*, 92(2), 347-355.
- Whipp, B. J. (2009). Point: the kinetics of oxygen uptake during muscular exercise do manifest time-delayed phases. *J Appl Physiol* (1985), 107(5), 1663-1665.
- Whipp, B. J., e Wasserman, K. (1972). Oxygen uptake kinetics for various intensities of constant-load work. *J Appl Physiol*, 33(3), 351-356.
- Whipp, B. J., e Ward, S. A. (2009a). Quantifying intervention-related improvements in exercise tolerance. *Eur Respir J*, 33(6), 1254-1260.
- Wideman, R. F., Jr., e Kirby, Y. K. (1995). Evidence of a ventilation-perfusion mismatch during acute unilateral pulmonary artery occlusion in broilers. *Poult Sci*, 74(7), 1209-1217.
- Widmaier, Eric P., Raff, Hershel, Strang, Kevin T., e Vander, Arthur J. (2004). *Vander, Sherman, & Luciano's human physiology : the mechanisms of body function* (9th ed.). Boston: McGraw-Hill Higher Education.
- Wilber, R. L. (2001). Current trends in altitude training. *Sports Med*, 31(4), 249-265.
- Wilber, R. L. (2004). *Altitude training and athletic performance*. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Wilber, R. L. (2007). Application of altitude/hypoxic training by elite athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 39(9), 1610-1624.
- Wilber, R. L., Drake, S. D., Hesson, J. L., Nelson, J. A., Kearney, J. T., Dallam, G. M., e Williams, L. L. (2000). Effect of altitude training on serum creatine kinase activity and serum cortisol concentration in triathletes. *Eur J Appl Physiol*, 81(1-2), 140-147.
- Wilhite, D. P., Mickleborough, T. D., Laymon, A. S., e Chapman, R. F. (2013). Increases in .VO<sub>2</sub>max with "live high-train low" altitude training: role of ventilatory acclimatization. *Eur J Appl Physiol*, 113(2), 419-426.
- Wilmore, Jack H., e Costill, David L. (2004). *Physiology of sport and exercise* (3rd ed.). Champaign, IL: Human Kinetics.
- Wolfel, E. E., Selland, M. A., Cymerman, A., Brooks, G. A., Butterfield, G. E., Mazzeo, R. S., Grover, R. F., e Reeves, J. T. (1998). O<sub>2</sub> extraction maintains O<sub>2</sub> uptake during submaximal exercise with beta-adrenergic blockade at 4,300 m. *J Appl Physiol* (1985), 85(3), 1092-1102.
- Woo, M. A., Stevenson, W. G., Moser, D. K., e Middlekauff, H. R. (1994). Complex heart rate variability and serum norepinephrine levels in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 23(3), 565-569.
- Wood, M. R., Dowson, M. N., e Hopkins, W. G. (2006). Running Performance after adaptation to acutely intermittent hypoxia. *European Journal of Sport Science*, 6(3), 163-172.
- Woorons, X., Bourdillon, N., Vandewalle, H., Lamberto, C., Mollard, P., Richalet, J. P., e Pichon, A. (2010). Exercise with hypoventilation induces lower muscle oxygenation and higher blood lactate concentration: role of hypoxia and hypercapnia. *Eur J Appl Physiol*, 110(2), 367-377.
- Woorons, X., Mollard, P., Lamberto, C., Letournel, M., e Richalet, J. P. (2005). Effect of acute hypoxia on maximal exercise in trained and sedentary women. *Med Sci Sports Exerc*, 37(1), 147-154.
- Woorons, X., Mollard, P., Pichon, A., Duvallet, A., Richalet, J. P., e Lamberto, C. (2007a). Prolonged expiration down to residual volume leads to severe arterial hypoxemia in athletes during submaximal exercise. *Respir Physiol Neurobiol*, 158(1), 75-82.

- Woorons, X., Mollard, P., Pichon, A., Lamberto, C., Duvallet, A., e Richalet, J. P. (2007b). Moderate exercise in hypoxia induces a greater arterial desaturation in trained than untrained men. *Scand J Med Sci Sports*, 17(4), 431-436.
- Xu, F., e Rhodes, E. C. (1999). Oxygen uptake kinetics during exercise. *Sports Med*, 27(5), 313-327.
- Yamamoto, J., e Tabira, K. (2014). Muscle oxygen extraction is higher during constant work exercise than during incremental ramp exercise. *Tohoku J Exp Med*, 233(1), 57-63.
- Yamamoto, Y., Mutoh, Y., Kobayashi, H., e Miyashita, M. (1987). Effects of reduced frequency breathing on arterial hypoxemia during exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 56(5), 522-527.
- Yan, B., Hu, Y., Ji, H., e Bao, D. (2007). The effect of acute hypoxia on left ventricular function during exercise. *Eur J Appl Physiol*, 100(3), 261-265.
- Yet, S. F., Perrella, M. A., Layne, M. D., Hsieh, C. M., Maemura, K., Kobzik, L., Wiesel, P., Christou, H., Kourembanas, S., e Lee, M. E. (1999). Hypoxia induces severe right ventricular dilatation and infarction in heme oxygenase-1 null mice. *J Clin Invest*, 103(8), R23-29.
- Yuanyuan, L., Binhua, W., Jun, Y., e Zhengtao, C. (2013). Impact of Hypoxia on Heart rate Variability Based on Sample Entropy. *Journal of Theoretical and Applied Information Technology*, 48(2), 1265-1269.
- Yuanyuan, L., Chengyu, L., Binhua, W., e Mengsun, Y. (2014). Sample Entropy Analysis of Heart Rate Variability During Rest and Exercise in Hypoxia. *International Journal of Control and Automation*, 7(4), 1-8.
- Zerbini, L., Spencer, M. D., Grey, T. M., Murias, J. M., Kowalchuk, J. M., Schena, F., e Paterson, D. H. (2013). Effect of acute hypoxia on muscle blood flow, VO(2)p, and [HHb] kinetics during leg extension exercise in older men. *Eur J Appl Physiol*, 113(7), 1685-1694.
- Zhang, D., She, J., Zhang, Z., e Yu, M. (2014). Effects of acute hypoxia on heart rate variability, sample entropy and cardiorespiratory phase synchronization. *Biomed Eng Online*, 13, 73.
- Zhang, P., Downey, H. F., e Shi, X. (2010). Acute intermittent hypoxia exposures enhance arterial oxygen delivery. *Exp Biol Med (Maywood)*, 235(9), 1134-1141.
- Zhao, L., Sebkhi, A., Nunez, D. J., Long, L., Haley, C. S., Szpirer, J., Szpirer, C., Williams, A. J., e Wilkins, M. R. (2001). Right ventricular hypertrophy secondary to pulmonary hypertension is linked to rat chromosome 17: evaluation of cardiac ryanodine Ryr2 receptor as a candidate. *Circulation*, 103(3), 442-447.
- Zupet, P., Princi, T., e Finderle, Z. (2009). Effect of hypobaric hypoxia on heart rate variability during exercise: a pilot field study. *Eur J Appl Physiol*, 107(3), 345-350.